



MEDICINA

POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y
REESTENOSIS CORONARIA EN PACIENTES
CON CARDIOPATIA ISQUEMICA TRATADOS
MEDIANTE ANGIOPLASTIA CORONARIA
CON IMPLANTE DE STENT.

AUTORA: Ballesteros Paradas, Sara María

DIRECTORES: Pamies Andreu, Encarnación

Fournier Andray, Juan Antonio

15 de Diciembre de 2006

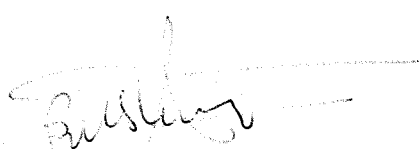
- 627.658640

- 022558624 .

124102635

TESIS DOCTORAL:

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y
REESTENOSIS CORONARIA EN PACIENTES
CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA TRATADOS
MEDIANTE ANGIOPLASTIA CORONARIA CON
IMPLANTE DE STENT**


Fdo San M. Ballistrer Pineda



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 018 número 285 del libro
correspondiente.

Sevilla, 27-10-05.

El Jefe del Negociado de Tesis

Alena Raffo



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día

hasta el día

Sevilla de

EL DIRECTOR DE

[Signature] *[Signature]*

A mi familia por su comprensión y constante apoyo para la realización de este trabajo.

A las becarias/os de la fundación Reina Mercedes, en especial a Reposo, Lola e Isabel y a Rosa , enfermera de cardiología por su ayuda y paciencia para la extracción de muestras y determinaciones genéticas.

A mi director Dr. Fournier Andray y codirectora Dra. Pamies Andreu sin cuyos valiosos consejos no hubiese sido posible la realización de esta tesis.

Este trabajo ha contado con el apoyo de una Beca del Servicio Andaluz de Salud.

INDICE:

CAPITULO 1: ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLEROTICA.

- INTRODUCCION..... 8
- ANATOMIA Y BIOLOGÍA CELULAR DE LA PARED ARTERIAL..... 9
 - 1.Organización histológica..... 9
 - 2.Células implicadas en aterosclerosis:
 - Endotelio vascular..... 10
 - Células musculares lisas..... 12
 - Macófagos..... 13
 - Plaquetas..... 14
 - Linfocitos T..... 14
 - 3.Patogenia de la aterosclerosis..... 14

CAPITULO 2: DIAGNOSTICO INVASIVO DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA:
VALORACIÓN ANGIOGRÁFICA DEL ARBOL CORONARIO.

- INTRODUCCIÓN..... 18
- DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO..... 18
- INTERPRETACIÓN DE LA ANGIOGRAFÍA..... 19
- IDENTIFICACIÓN ANGIOGRÁFICA DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS..... 21
- ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA..... 22
- ECOGRAFIA INTRAVASCULAR..... 23
- COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDIACO.... 24
- INDICACIONES DE LA CORONARIOGRAFÍA..... 25

CAPITULO 3:REVASCULARIZACION PERCUTANEA EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA:LA ANGIOPLASTIA CORONARIA.

- INTRODUCCION..... 30
- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA..... 30
- ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ACTP BALÓN Y STENT..... 32

CAPITULO 4:EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS:ASPECTOS
HISTOLOGICOS Y FISIOPATOLOGÍA.

- INTRODUCCIÓN..... 36
- ASPECTOS HISTOLOGICOS.....
 - Células y sustancias implicadas:
 - 1. Papel de las citoquinas y factores de crecimiento celular en el desarrollo de reestenosis:
 - Productos derivados de plaquetas e hiperplasia vascular..... 37
 - Factores de crecimiento de fibroblastos..... 37
 - Comitógenos..... 38
 - Angiotensina II..... 38
 - Citoquinas..... 38
 - 2. Remodelado vascular como factor añadido a los factores de crecimiento y citoquinas en la reestenosis..... 39
- FISIOPATOLOGÍA DE LA REESTENOSIS..... 39

CAPITULO 5: ASPECTOS CLINICOS Y ANGIOGRÁFICOS EN LA VALORACIÓN DE LA REESTENOSIS.

- PRESENTACION DE LA REESTENOSIS:
 - Tiempo de presentación..... 45
 - Síntomas y forma de presentación..... 45
- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN LA VALORACIÓN DE REESTENOSIS:
 - Definición de reestenosis..... 48
 - Angiografía en la valoración de reestenosis..... 48
 - Limitaciones de la angiografía en la valoración de reestenosis..... 50
 - Métodos no invasivos para detección de reestenosis.
 - Prueba de esfuerzo..... 51
 - Técnicas de medicina nuclear..... 52

CAPITULO 6: FACTORES PREDICTORES DE REESTENOSIS.

| | |
|---|----|
| -INTRODUCCION..... | 56 |
| -FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE: | |
| Diabetes | 56 |
| Angina inestable..... | 57 |
| Hiperlipemia..... | 57 |
| Reestenosis y sistema fibrinolítico..... | 58 |
| -FACTORES RELACIONADOS CON LA LESION Y EL VASO AFECTADO: | |
| Diámetro del vaso..... | 58 |
| Localización de la estenosis..... | 59 |
| Grado basal de estenosis..... | 59 |
| Oclusión completa crónica..... | 60 |
| Longitud de la lesión..... | 60 |
| Estenosis residual..... | 61 |
| Reserva de flujo coronario y reserva fraccional de flujo..... | 62 |
| Tipo de endoprótesis..... | 62 |

CAPITULO 7: REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA CON STENT: PREVENCIÓN.

| | |
|--|----|
| -FARMACOS EN LA PREVENCIÓN DE REESTENOSIS: | |
| 1. Fármacos antiagregantes..... | 69 |
| 2. Antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa..... | 73 |
| 3. Fármacos Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina..... | 76 |
| 4. Fármacos hipolipemiantes..... | 76 |
| -STENTS LIBERADORES DE DROGAS: | |
| 1. Stents liberadores de sirolimus..... | 77 |
| 2. Stents liberadores de otros fármacos..... | 79 |

CAPITULO 8: PAPEL DE LA GENETICA EN LA ATEROSCLEROSIS Y REESTENOSIS: POLIMORFISMOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS.

| | |
|---|----|
| -INTRODUCCION..... | 90 |
| -GENETICA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y REESTENOSIS: | |
| 1. Angiotensina y crecimiento de células vasculares..... | 91 |
| 2. Origen de la angiotensina II en el lugar del daño vascular | 93 |
| 3. El gen de la enzima convertora de angiotensina. | 94 |
| 4. Polimorfismo M235T del gen del angiotensinogeno y Reestenosis tras angioplastia..... | 97 |
| -POLIMORFISMO DE LA APOLIPOPROTEINA E Y REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA..... | 98 |

CAPITULO 9: ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS GENETICOS I/D; M235T Y APO E EN LA REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA CORONARIA CON IMPLANTE DE STENT.

| | |
|--|-----|
| -INTRODUCCION Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 109 |
| -OBJETIVOS..... | 110 |
| -MATERIAL Y METODOS..... | 111 |
| -RESULTADOS..... | 121 |
| -DISCUSIÓN..... | 138 |
| -CONCLUSIONES..... | 145 |

CAPITULO 1:

ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLEROTICA

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en nuestro país al igual que en el resto de países europeos y occidentales. Fueron responsables del 35% de las muertes ocurridas en el año 2000 en nuestro país, con una tasa bruta de mortalidad de 315 por 100.000 habitantes (292 en varones y 337 en mujeres) (INE,2003). Dentro del conjunto de estas enfermedades que comprende además de la cardiopatía isquémica la enfermedad cerebrovascular, la primera representó el 31% del total de muertes cardiovasculares en ese año , siendo el porcentaje mayor en hombres (40%) que en mujeres (24%).

La mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta con la edad siendo la principal causa de muerte en varones por encima de 45 años y en mujeres por encima de los 65 años.

La aterosclerosis coronaria es en la gran mayoría de los casos el proceso responsable de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica.

El proceso patológico de la aterosclerosis se limita en primer lugar a la capa íntima de la pared arterial que es infiltrada por lípidos y células inflamatorias y desarrolla un grado variable de fibrosis ⁽¹⁾. Sin embargo , el resto de las capas también se ven afectadas por el proceso aterosclerótico; la zona media suele mostrar atrofia con pérdida de células musculares lisas, debido a la disminución en el suministro de nutrientes o a la emigración de células musculares lisas desde la capa media a la íntima. Como resultado de esta atrofia medial, la arteria se dilata. Pero incluso antes de esta fase , se produce remodelación de la media que tiende a agrandar el vaso para acomodar la placa y conservar así las dimensiones de la luz (figura 1-1).Consecuencia de ello puede ser una normal apariencia angiográfica a pesar de una intensa afectación aterosclerótica.

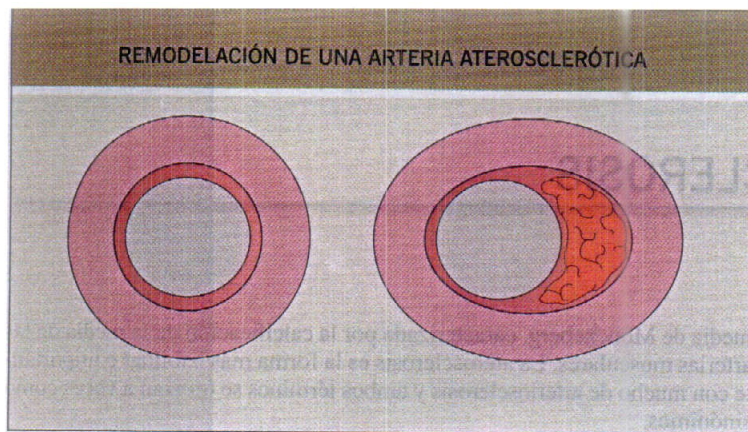


Figura1-1.Remodelado de una placa aterosclerótica.

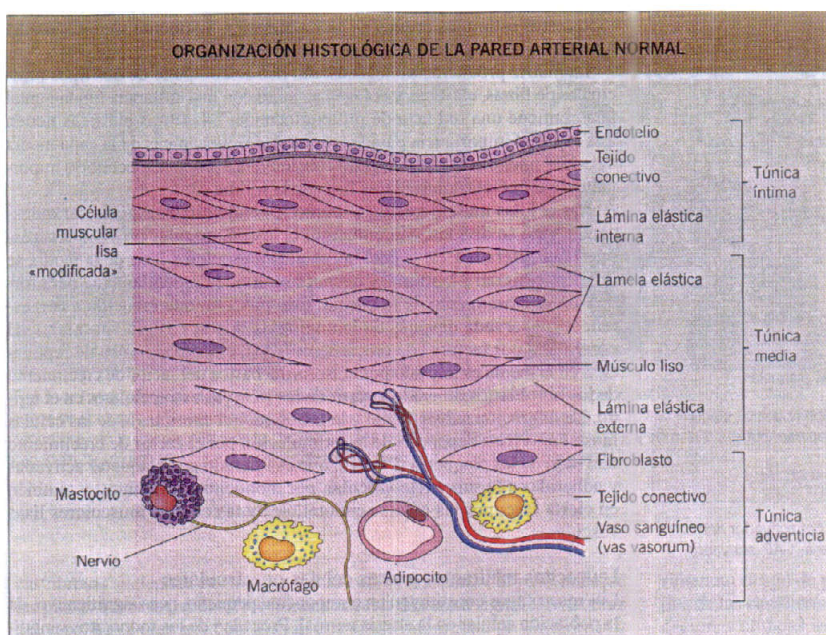
La aterosclerosis es una enfermedad arterial focal. Esto puede deberse a factores locales como por ejemplo la fuerza de cizallamiento que ejerce el flujo sanguíneo, así las placas ateroscleróticas suelen localizarse cercanas a puntos de ramificación donde el tiempo de interacción entre las partículas sanguíneas (como LDL) y la superficie de la luz vascular están aumentados.

ANATOMÍA Y BIOLOGÍA CELULAR DE LA PARED ARTERIAL

1.- ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

La arteria normal está formada por tres capas: túnica íntima, que forma una barrera entre pared arterial y sangre circulante;capa muscular gruesa o túnica media y capa de tejido conectivo o adventicia que se continúa con el tejido conectivo de los órganos adyacentes (figura 1-2).

Figura 1-2: Histología de la pared arterial.



2.-CELULAS IMPLICADAS EN ATEROSCLEROSIS

ENDOTELIO VASCULAR:

En el sistema arterial, las células endoteliales forman una superficie lisa , continua e ininterrumpida que representa la principal barrera entre los elementos sanguíneos y la pared arterial.

El endotelio vascular constituye una barrera con una gran permeabilidad selectiva ⁽²⁻⁶⁾, no trombogénica ⁽⁷⁾, con un metabolismo activo y capaz de producir numerosas sustancias vasoactivas y macromoléculas de tejido conectivo ⁽⁸⁻¹²⁾. Las células endoteliales estudiadas en cultivos poseen además propiedades procoagulantes ⁽¹³⁾ que probablemente se manifiestan ante un daño al endotelio y no están presentes in situ en la arteria normal.

Aunque las células endoteliales son morfológicamente similares en distintas zonas del árbol arterial, funcionalmente pueden existir diferencias entre líneas celulares de distintas regiones anatómicas. Por ejemplo, las células del endotelio capilar contienen en su superficie receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), mientras que estos receptores están ausentes en el endotelio arterial ⁽¹⁴⁾. Además podemos encontrar diferencias no sólo entre células del endotelio capilar y arterial sino dentro del endotelio arterial mismo. Con estas diferencias uno puede anticipar que la respuesta a la injuria será distinta en las diferentes partes del árbol arterial.

Las células endoteliales descansan sobre una membrana formada por colágeno tipo IV, mezclada con tipos particulares de proteoglucanos. Estas sustancias están producidas por las propias células endoteliales ⁽¹¹⁾.

Las células endotelias tienen receptores para diferentes moléculas en su superficie, incluyendo receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL) ⁽¹⁵⁾, factores de crecimiento y probablemente para algunos agentes farmacológicos. Una capacidad que puede ser particularmente importante en la aterogénesis es la probabilidad de modificar las lipoproteínas. Las LDL puede ser modificadas por un proceso de oxidación cuando se unen a los receptores , son internalizadas y transportadas a través del endotelio. Estas LDL modificadas pueden unirse a receptores llamados “scavengers” situados en la superficie de los macrófagos, siendo entonces ingeridas y contribuyendo a la formación de células espumosas.

El endotelio normalmente supone una capa no trombogénica debido a su capacidad de sintetizar derivados prostaglandínicos como la prostaciclina (PGI₂), un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y a su recubrimiento de heparan sulfato. Las células endoteliales producen además óxido nítrico, el vasodilatador más potente descubierto, así como agentes efectivos en la lisis de trombos de fibrina como el plasminógeno, y materiales procoagulantes como el factor de Von Willebrand. Secreta también sustancias vasoactivas como la endotelina ⁽¹⁶⁾, enzima convertidora de angiotensina y factor derivado de plaquetas, que puede ser muy importante en la vasoconstricción.

Una particular característica del endotelio es su obligado crecimiento en una sola capa. Este crecimiento se caracteriza por la imposibilidad de las células endoteliales de superponerse unas sobre otras para reparar una superficie que ha sido dañada. En otras palabras, solo las células adyacentes al lugar dañado pueden participar en el proceso regenerativo.

Las células del endotelio son capaces de sintetizar y secretar numerosos mitógenos como el PDGF ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ que es un factor de crecimiento para células mesenquimatosas, componentes del tejido conectivo como los fibroblastos y células musculares lisas pero no para células endoteliales. La capacidad del endotelio de fabricar estas sustancias cuando ha sido activado puede ser muy importante en la aterogénesis.

En conclusión el endotelio forma una obligada monocapa que recubre todo el árbol vascular, es metabólicamente activo ya que produce sustancias vasoactivas, posee una superficie no trombogénica y puede formar materiales procoagulantes. Sirve además de barrera que regula el paso de sustancias al interior de la arteria. Puede oxidar las LDL y producir óxido nítrico. Todas estas actividades demuestran la naturaleza dinámica del endotelio y su potencial importancia en el mantenimiento de la homeostasis arterial. Si el endotelio forma LDL oxidada, el endotelio mismo así como las capas subyacentes de la pared arterial pueden ser dañadas. LDL-ox juegan un importante papel en la migración y adherencia de linfocitos T y monocitos desde la luz a la pared arterial. LDL-ox puede inducir la formación de al menos dos moléculas de adhesión en la superficie del endotelio: VCAM-1 e ICAM-1.

CELULAS MUSCULARES LISAS:

Son las células que proliferan en la intima arterial formando las lesiones intermedias y avanzadas de aterosclerosis y derivan originariamente de la capa media. Actualmente está ampliamente aceptado que el acúmulo de células musculares lisas en la intima representa la condición sine qua non de las lesiones ateroscleróticas avanzadas .

Anteriormente se consideraba que estas células poseían solo propiedades contráctiles, sin embargo el estudio de cultivos celulares puros de células musculares lisas han demostrado que éstas al igual que los fibroblastos son unas de las principales formadoras de tejido conectivo. Son capaces de sintetizar y secretar varias formas de colágeno, fibras elásticas y diferentes tipos de proteoglucanos ⁽²⁰⁾. El papel principal de las células musculares lisas en la pared arterial adulta es mantener el tono vascular. Responden a numerosos agentes vasoactivos como la adrenalina y el angiotensinogeno, los cuales inducen contracción y vasoconstricción y prostaciclina y NO que inducen relajación y vasodilatación. Las células musculares lisas, como los fibroblastos contienen receptores específicos para algunos ligandos que incluyen el LDL-c ⁽²¹⁾ , insulina ,estimulantes del crecimiento como PDGF e inhibidores del crecimiento como TGF β . Las células musculares lisas arteriales en ratas recién nacidas en contraste con las adultas son capaces de sintetizar PDGF ⁽²²⁾ . Estas observaciones sugieren un posible papel de las células musculares lisas en el crecimiento y en la aterosclerosis.

En cultivos celulares, las células musculares lisas pueden presentar dos fenotipos ⁽²³⁻²⁴⁾ . El primero de ellos, el fenotipo contráctil, se asocia generalmente a contracción celular ya que la célula contiene gran cantidad de miofibrillas o filamentos de actina y miosina en su citoplasma. Este tipo de células no parecen capaces de responder a mitógenos como el PDGF. Cuando las células musculares lisas son apropiadamente estimuladas se transforman , disminuyendo la cantidad de miofibrillas y desarrollando el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, transformándose en el fenotipo sintético. Las células de este fenotipo están implicadas en la formación de numerosas proteínas incluidas macromoléculas de la matriz de tejido conectivo.

Las células musculares lisas ricas en elementos contráctiles pueden responder a agentes que provoquen vasoconstricción como la endotelina, catecolaminas o angiotensina II, así como a agentes vasodilatadores como la PG E, PG I2,

neuropéptidos, leucotrienos u óxido nítrico. Las células de fenotipo sintético pueden expresar genes reguladores de crecimiento y citoquinas. Si las células musculares lisas son dañadas pueden liberar factores de crecimiento estimulando a las células musculares lisas del endotelio adyacente. Las células musculares lisas son las principales responsables de la reparación y proceso proliferativo determinante de la lesión aterosclerótica.

Las células musculares lisas en fenotipo contráctil no responden a la acción de mitógenos al contrario de las de fenotipo sintético. Para que se forme la lesión aterosclerótica, las células musculares lisas deben migrar de la media a la intima, donde pueden responder mitogénicamente. En consecuencia el control del estado fenotípico puede ser muy importante en el entendimiento y prevención de aterogénesis.

MACROFAGOS.

Los macrófagos derivan de monocitos circulantes. En el contexto de la inflamación, los macrófagos actúan como “barrenderos” celulares eliminando las sustancias extrañas mediante fagocitosis e hidrólisis intracelular y como segunda línea de defensa contra microorganismos después de los neutrófilos ⁽²⁵⁾. Como células barrenderas pueden eliminar materiales perjudiciales como LDL oxidada y pueden oxidar moléculas de LDL ⁽²⁶⁾ para que sean eliminadas por ellos mismos o por macrófagos adyacentes.

Los macrófagos son capaces de secretar una gran número de sustancias biológicamente importantes, incluidos agentes quimiotácticos como leucotrieno B₄ e interleucina 1 y metabolitos de oxígeno como el anión superóxido que es tóxico para otras células ⁽²⁷⁻²⁸⁾. Recientemente se ha descrito la capacidad de estas células de sintetizar y secretar al menos seis tipos de factores de crecimiento ⁽²⁹⁾. Estos son: 1) PDGF, factor de crecimiento para células mesenquimales como células musculares lisas y fibroblastos; 2) IL-1, la cual induce la expresión del gen de PDGF en fibroblastos; 3) factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), mitógeno para células endoteliales e importante agente angiogénico; 4) factor de crecimiento epidérmico (EGF) y moléculas EGF-like, ambas estimulantes del crecimiento de células epiteliales; 5) TGF- β , la cual actúa de forma sinérgica con los anteriores factores de crecimiento; 6) M-CSF, como factor de crecimiento de monocitos-macrófagos.

Debido a su capacidad “limpiadora” y de secreción de sustancias estimulantes de crecimiento de distintas líneas celulares, los macrófagos son probablemente las células clave en la proliferación del tejido conectivo asociado a la respuesta inflamatoria crónica.

PLAQUETAS

Aunque pueden no estar implicadas en la genesis de lesiones ateroscleróticas, las plaquetas son de gran importancia en la principal consecuencia de la aterosclerosis, la trombosis. Las plaquetas son células con escasa capacidad de síntesis proteica, pero sus granulos contienen moléculas que son potentes agentes estimulantes de crecimiento o mitógenos. Estos son los mismos factores que pueden ser fabricados por los macrofagos activados como PDGF, FGF, EGF o TGF α y β .

Cuando las plaquetas son expuestas a sustratos que inducen adhesión agregación y degranulación, cada uno de estos factores de crecimiento puede ser liberado e inducir una respuesta proliferativa en cada una de las células presentes en el tejido donde ocurre la agregación plaquetaria.

LINFOCITOS T

Ambos tipos de linfocitos T, CD4 + y CD8+ se han observado en todas las fases de aterogenesis. Su aparición en las lesiones ateroscleróticas apoya la teoría de que estas lesiones pueden desarrollarse al menos en parte como resultado de una respuesta inmune o autoinmune.

Algunos estudios han demostrado que las LDLox pueden actuar como uno de los mayores antígenos que estimulan la interacción entre macrofagos y linfocitos T.

3.-PATOGENIA DE LA ATROSCLOEROSIS

Actualmente se reconoce que la aterosclerosis coronaria es el resultado de tres procesos biológicos fundamentales (figura 1-3):

- El acúmulo en la íntima de células musculares lisas junto con un número variable de macrófagos y linfocitos T.
- La formación de grandes cantidades de tejido conectivo que incluye colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, como consecuencia de la proliferación de células musculares lisas.

- Acúmulo de lípidos principalmente en forma de ésteres de colesterol y colesterol libre dentro de las células y en el tejido conectivo subyacente.

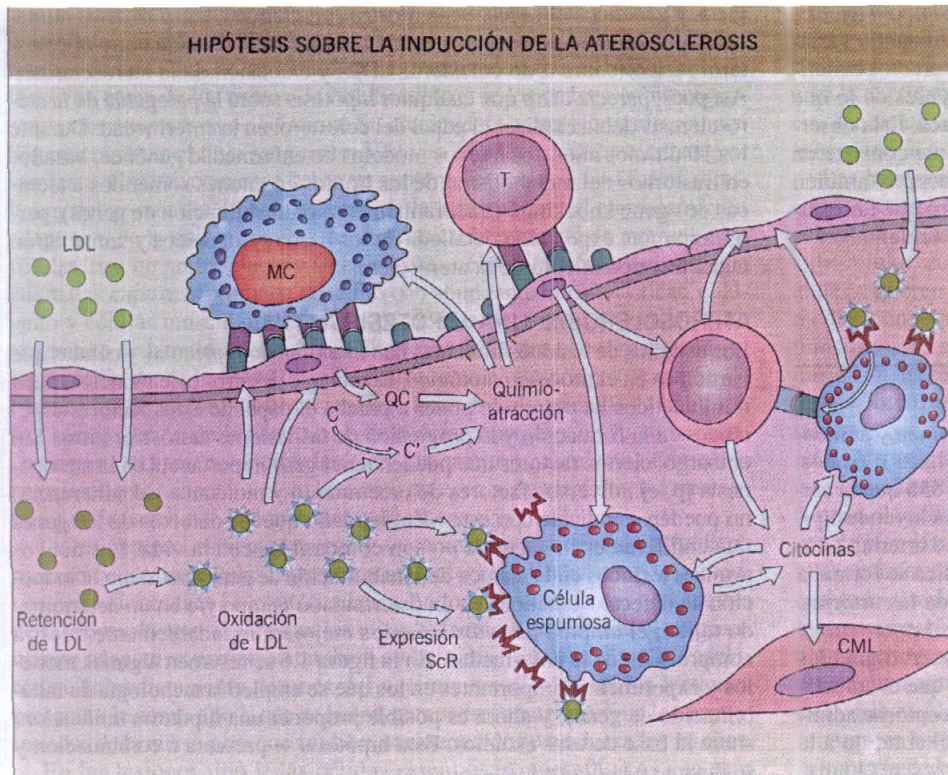


Figura1-3: Formación de una lesión aterosclerótica.

Existe una gran variabilidad en el contenido de la lesión aterosclerótica formado por cada uno de estos procesos. Así, algunas lesiones son densas y fibrosas, otras poseen un gran contenido lipídico y la mayoría muestra diferentes combinaciones y variaciones de ambas características. La diferente distribución de lípidos y tejido conectivo determina cuáles de las lesiones son estables y cuáles poseen un mayor riesgo de ruptura, trombosis y consecuencias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126).
- 2.- Simionescu N, Simionescu M, Palade GE."Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides:Evidence for the existence of patent transendothelial channels".*J.Cell. Biol.* 1975;64:586.
- 3.- Gimbrone M A."Culture of vascular endothelium".*Prog Hemost Thromb* 1976;3:1.
- 4.- Ross R," The pathogenesis of atherosclerosis- an update". *N Engl J Med* 1986;314:488.
- 5.- Ross R "The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s". *Nature* 1993;362:801.
- 6.-Renkin E M "Múltiple Pathways of capillary permeability. *Circ Res* 1977;41:735.
- 7.-Moncada S, Herman A G, Higgs E A, Vane J R."Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall: an explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium".*Thromb Res* 1977;11:323.
- 8.- Fielding C J." Metabolism of cholesterol-rich chylomicrons: mechanism of binding and uptake of cholesteryl esters by the vascular bed of the perfused rat heart" *J Clin Invest* 1978;62:141.
- 9.- Furchgott R F"Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle" *Circ Res* 1983;53:557.
- 10.- Gimbrone M A, Alexander R W. "Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium" *Science* 1975;189:219.
- 11.- Jaffe E A, Minick CR, Adelman B et al " Synthesis of basement membrane by cultured human endothelial cells" *J Exp Med* 1976;144:209.
- 12.- Lüscher T F. "Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors: A new concept in hypertension ?" *Am J Hypertens* 1990;3:317.
- 13.- Jaffe E A, Hoyer L W, Nachman R L." Síntesis of antihemophilic factor antigen by cultured human endotelial cells" *J Clin Inves* 1973;52:2757.
- 14.-Rubin K, Tingström A, Hasson G K. "Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation:possible implications for development of vascular proliferative lesions" *Lancet* 1988;1:1353.
- 15.- Steinberg D. "Lipoproteins and atherosclerosis:a look back and a look ahead" *Atherosclerosis* 1988;3:283.

- 16.- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S." A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells" *Nature* 1988;332:411.
- 17.- Gajdusek D M, DiCorleto PE, Ross R, Schwartz S M." An endothelial cell-derived growth factor". *J Cell Biol* 1980;85:467.
- 18.- DiCorleto P E, Gajdusek CM, Schwartz SM,Ross R."Biochemical properties of the endothelium-derived growth factor:comparison to other growth factors" *J Cell Physiol* 1983;114:339.
- 19.-DiCorleto PE, Bowen-Pope DF"Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein" *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1983;80:1919.
- 20.- Burke JM, Ross R."Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle" *Int Rev Connect Tissue Res* 1979;8:119.
- 21.- Chait A, Ross R, Albers JJ,Bierman EL." Platelet-derived growth factor stimulates activity of low density lipoprotein receptors" *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1980;77:4084.
- 22.-Seifert R A, Schwartz SM, Bowen-Pope DF." Developmentally regulated production of platelet-derived growth factor-like molecules" *Nature* 1984;311:669.
- 23.- Chamley-Campbell J, Campbell G, Ross R."Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens". *J Cell Biol* 1981;89:379.
- 24.- Thyberg J, Palmberg L, Nilsson J. "Phenotype modulation in primary cultures of arterial smooth muscle cells:on the role of platelet-derived growth factor" *Differentiation* 1983;25:156.
- 25.-Nathan C F, Murray H W, Cohn ZA."Current concepts:the macrophage as an effector cell" *N Engl J Med* 1980;303:622.
- 26.- Goldstein JL, Ho YK, Basu SK,Brown M S." Binding site of macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition" *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1979;76:333.
- 27.- Bevilacqua MP, Pober JS, Cotran RS, Gimbrone MA."Interleukin 1(IL-1) acts upon vascular endothelium to stimulate procoagulant activity and leukocyte adhesion" *J Cell Biochem* 1985;9A(suppl A):148.
- 28.- Cathcart MK,Morel DW,Chisolm GM."Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic". *J Leukoc Biol* 1985;38:341.
- 29.-Ross R,Raines EW, Bowen-Pope DF."The biology of platelet derived growth factor" *Cell* 1986;46:155.

DIAGNOSTICO INVASIVO DE LA CARDIOPATÍA ISQUEMICA: VALORACIÓN ANGIOGRAFICA DEL ARBOL CORONARIO.

INTRODUCCIÓN

El primer cateterismo cardiaco documentado fue realizado en 1929 por Werner Frosmann quien introdujo un cateter urológico a través de su vena braquial hasta la aurícula derecha, comprobando su situación mediante placas radiológicas. Este comienzo condujo a la aceptación gradual de la factibilidad del cateterismo cardiaco para el diagnóstico hemodinámico en la década de los 50 y comienzos de los 60. La angiografía coronaria selectiva realizada por primera vez por Mason Sones en 1959 fue utilizada ampliamente tras la introducción del abordaje femoral percutáneo en la década de los 60.

Los riesgos asociados con el cateterismo estimulan la continua búsqueda de técnicas no invasivas que proporcionen datos precisos sobre la presencia, localización e importancia fisiológica y pronóstica de las placas ateroscleróticas coronarias. Los métodos no invasivos disponibles actualmente incluyen el electrocardiograma de estrés, la ecocardiografía de estrés, las técnicas de imagen isotópica, la tomografía de emisión de positrones y la resonancia magnética. Aunque han mostrado su utilidad no todas están ampliamente disponibles, además cada una de ellas está sujeta a interpretaciones y no son infrecuentes los resultados falsos positivos y falsos negativos. Por tanto, el diagnóstico invasivo de la cardiopatía isquémica continua siendo una técnica importante, en vista sobre todo de las posibilidades de tratamiento basados en el catéter.

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO:

El cateterismo cardiaco requiere el consentimiento informado escrito del paciente. El consentimiento incluye explicar el fundamento del procedimiento, describirlo brevemente y comentar los objetivos y los resultados que cabe esperar, los riesgos importantes y cualquier alternativa disponible.

El cateterismo se realiza con el paciente despierto , administrándose una ligera sedación. El acceso se hace por vía femoral, braquial o radial; rara vez se utilizan abordajes alternativos. El procedimiento más habitual utiliza la técnica aguja-guía-dilatador. El acceso braquial puede ser percutáneo o por disección . En ambos casos, los catéteres pueden introducirse con o sin introductores; en el primer caso se facilita el intercambio atraumático de catéteres.

El cateterismo cardiaco izquierdo se realiza por avance retrogrado del catéter hasta la válvula aórtica y a través de ella. A continuación se realiza la medición directa de la presión ventricular izquierda seguida de cineangiografía del ventrículo izquierdo para valorar su tamaño, anomalías de la contractilidad regional y la fracción de eyección.

La coronariografía selectiva se realiza por medio de catéteres de los que existen gran variedad, muchos de ellos diseñados para introducirlos en una arteria determinada. Dado que las arterias coronarias son estructuras ramificadas, tridimensionales y en continuo movimiento, la angiografía se realiza en múltiples proyecciones.

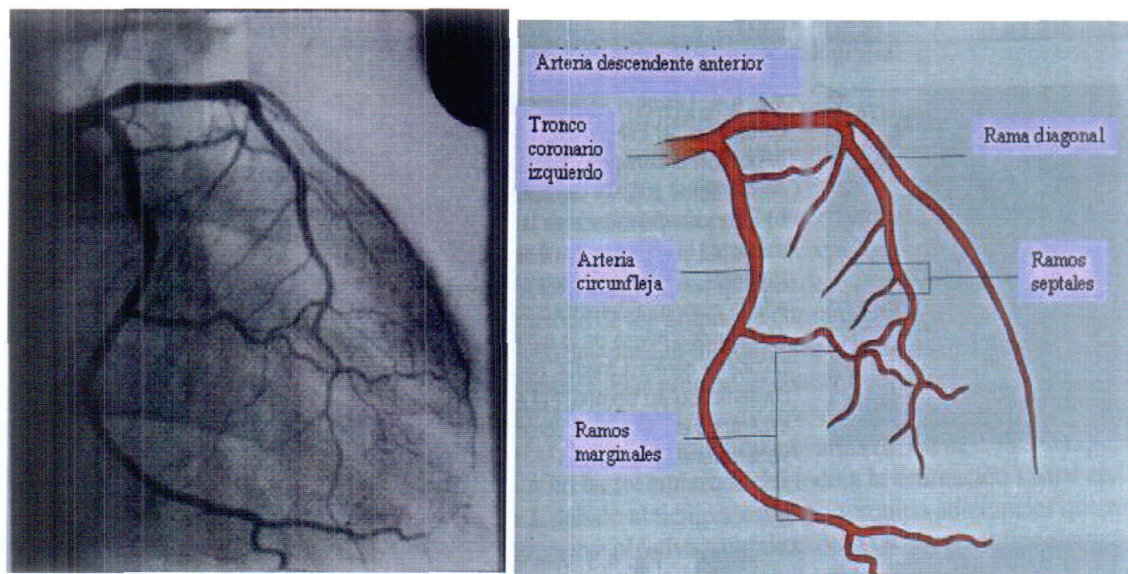
La valoración de los resultados angiográficos se ha hecho históricamente por interpretación y juicios subjetivos. Actualmente, hay técnicas asistidas por ordenador ampliamente disponibles que utilizan la adquisición digital de datos y son el estándar en los trabajos de investigación. Sin embargo la mayoría de las decisiones clínicas se continúan tomando “ a ojo”.

Al concluir el procedimiento , se retiran los catéteres y los introductores. La hemostasia se realiza mediante compresión manual o mecánica, o con un dispositivo de cierre vascular para acceso percutáneo, así como por reparación y sutura en caso de acceso por disección. El periodo de reposo posterior oscila entre 1 y 8 horas según el dispositivo de hemostasia utilizado. La mayoría de los pacientes pueden reanudar su actividad normal al día siguiente, a no ser que necesiten más tratamientos o procedimientos a raíz de los resultados del cateterismo.

INTERPRETACIÓN DE LA ANGIOGRAFÍA:

ANATOMIA CORONARIA ANGIOGRAFICA NORMAL (figura 2-1)

Figura 2-1. Angiografía coronaria izquierda normal.



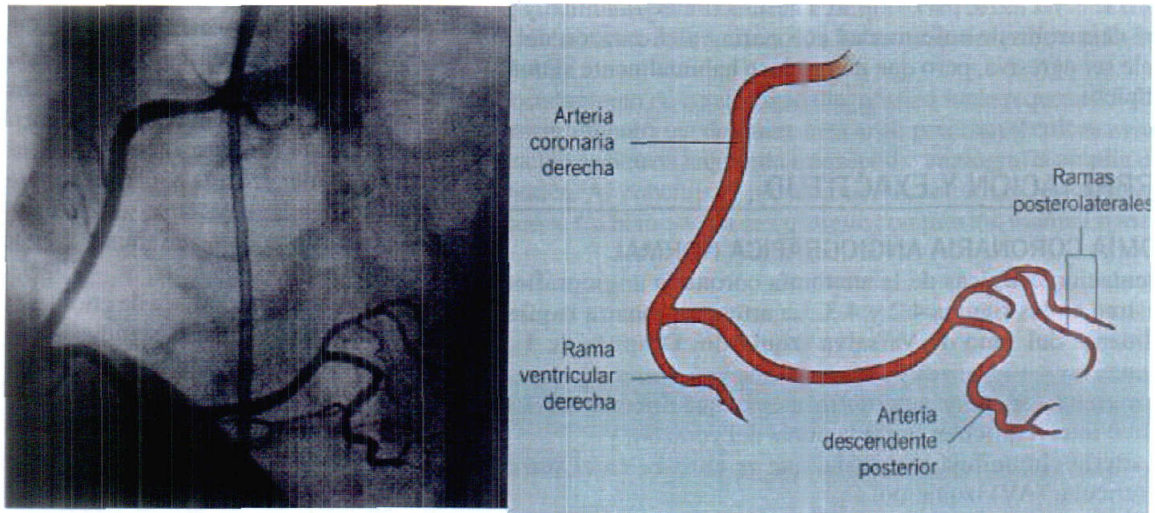
La arteria coronaria izquierda nace normalmente del seno de Valsalva izquierdo. Después de 1 – 3 cm, se divide en :

- arteria descendente anterior izquierda , que discurre hacia abajo por el surco interventricular hacia la punta del corazón, y
- arteria circunfleja izquierda, que se enrosca en el surco auriculoventricular izquierdo.

Cada uno de estos vasos mayores da lugar a ramas mayores: la arteria descendente anterior da las ramas perforantes septales y diagonales, y la arteria circunfleja da las ramas obtusas marginales y las auriculares. La arteria circunfleja continúa a veces alrededor de la cara posterior , donde suministra las ramas posterolaterales izquierdas, en el 10% de los pacientes con la arteria descendente posterior y la arteria que irriga el nodo AV. A esta distribución se le denomina “dominancia izquierda”. Es más frecuente que la coronaria derecha, que atraviesa el

surco AV derecho, continúe hasta la cara posterior y la arteria que irriga el nodo AV. Por tanto el 90% de los pacientes poseen “dominancia derecha”.

Figura 2-2: Angiografía coronaria derecha normal



IDENTIFICACIÓN ANGIOGRAFICA DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS

Las lesiones arteriales coronarias estenóticas incluyen las lesiones “tipo A” (definidas, concéntricas, no calcificadas, sin trombos, sin afectación de ramas laterales mayores, fácilmente accesibles) , así como estenosis más complejas, como las lesiones trombóticas o excéntricas.

En la práctica habitual la clasificación más utilizada es la clasificación de la AHA/ACC según las características de las lesiones y el porcentaje de éxito en la revascularización:

Clasificación de la AHA/ACC:

*Lesiones tipo A (alto porcentaje de éxito, >85%, bajo riesgo)

- Cortas (< 10 mm).
- Concéntricas. Contorno liso. No calcificadas. No totalmente oclusivas.

- Fácilmente accesibles. Localización no ostial. Sin compromiso de bifurcación mayor. Ausencia de trombo.
- Segmento no angulado, $< 45^\circ$.

*Lesiones tipo B (éxito 60-85%, riesgo moderado).

- Lesiones tubulares de 10-20 mm de longitud.
- Excéntricas. Tortuosidad moderada del segmento proximal. Angulo $>45^\circ$ y $< 90^\circ$.
- Contorno irregular. Moderadamente calcificadas. Oclusión completa < 3 meses. Localización ostial. Bifurcadas. Presencia de trombo.

*Lesiones tipo C (éxito $< 60\%$, alto riesgo).

- Lesión difusa (>20 mm).
- Excesiva tortuosidad del segmento proximal.
- Angulo $> 90^\circ$.
- Oclusión completa de > 3 meses. Imposibilidad de proteger ramas mayores. Injertos venosos degenerados.

Algunas lesiones son fácilmente identificables, sin embargo en la práctica diaria muchas lesiones no son tan claras . La evaluación de estenosis intermedias supone a veces un problema que precisa de otros medios de estimación (angiografía cuantitativa, ecografía intravascular o valoración fisiológica mediante guía de presión o doppler intracoronario).

ANGIOGRAFÍA CORONARIA CUANTITATIVA

El método habitual de valoración de la gravedad de las lesiones en la angiografía es la estimación visual. Sin embargo, esta interpretación visual hace tiempo que se considera un “patrón de oro bajo”. Esto es debido a las limitaciones inherentes a las determinaciones subjetivas. Alternativamente , las imágenes coronarias pueden digitalizarse y calcular sus límites, diámetros y áreas seccionales. Este proceso se denomina angiografía coronaria cuantitativa (QCA, del inglés quantitative coronary angiography). Sin embargo , la QCA no ha reemplazado del todo a la estimación visual en la practica clínica, debido al tiempo, esfuerzo y equipo adicional que requiere. La aparente naturaleza objetiva de la QCA se contradice por algunos aspectos claramente subjetivos como la elección de la imagen y el segmento que se analiza.

ECOGRAFIA INTRAVASCULAR

Tanto en la estimación visual como en la valoración por angiografía cuantitativa el análisis se basa en la comparación de un segmento arterial enfermo con un segmento contiguo de referencia, pero ¿qué sucede si el segmento de referencia está también enfermo?. Esta situación puede observarse o no por angiografía, que sólo representa la luz vascular delineada por el contraste.

Para obtener imágenes de la luz y de la pared arterial puede utilizarse una sonda de ecografía bidimensional situada en la punta de un catéter. La ecografía intraluminal (IVUS: del inglés “intravascular ultrasound scan”) puede:

- proporcionar imágenes muy claras de una estenosis sospechada y su vecindad.
- Permitir la identificación de la enfermedad local no sospechada, disección o desgarro de la íntima y
- Permitir la detección de calcificación dentro de la pared arterial o de la placa, lo que puede ser importante para elegir el tratamiento posterior.

Las desventajas del IVUS incluyen la necesidad de un equipo adicional costoso, tanto los catéteres como la consola de imagen. La naturaleza invasiva del procedimiento, que implica introducir previamente una guía metálica hasta la arteria que se va a explorar, lo hacen más adecuado en la intervención coronaria planificada. El catéter de IVUS puede provocar en ocasiones lesión arterial. Por último la interpretación de las imágenes de IVUS es un proceso al menos tan subjetivo como la interpretación visual de la angiografía coronaria. Los costos adicionales, el riesgo y el tiempo requerido para el IVUS hacen que su aplicación en la practica clínica diaria sea limitada aunque las contribuciones del método a la comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad arterial y su tratamiento han sido inmensos.

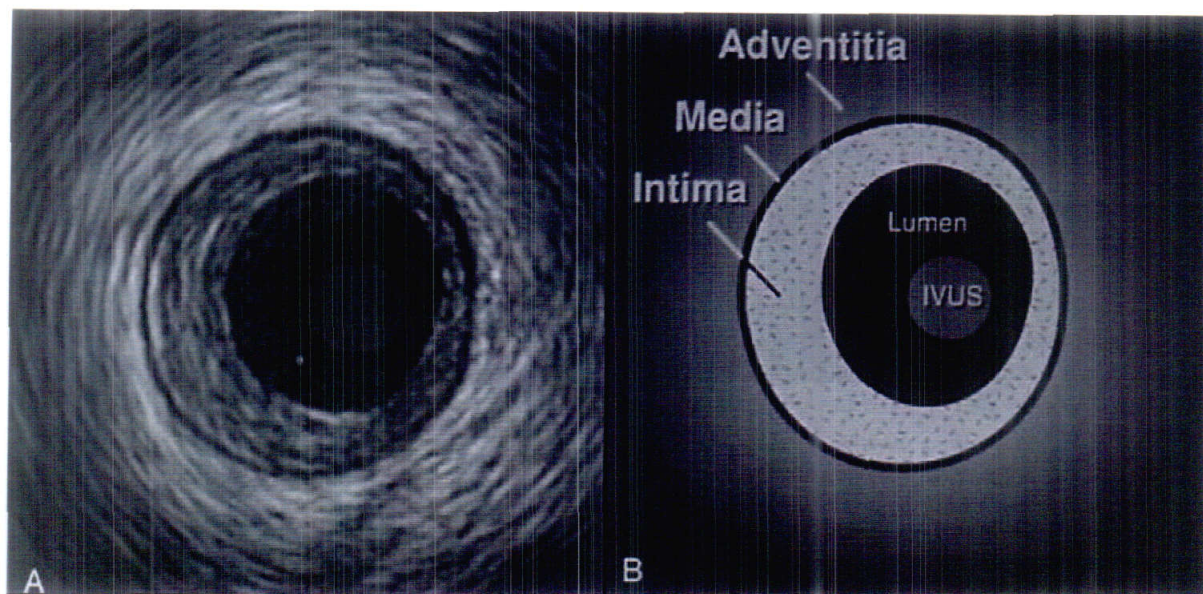


Figura 2-3:A: Imagen de ecografía intracoronaria .B:Esquema de las distintas capas arteriales.

COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDIACO

Las complicaciones más temidas del cateterismo cardiaco son el ictus, el infarto de miocardio y la muerte. El riesgo de estos acontecimientos en los procedimientos diagnósticos es bajo. Los procedimientos intervencionistas coronarios tienen niveles de riesgo 10 a 100 veces mayores.

Otras complicaciones mayores incluyen la perforación cardiaca o vascular, la trombosis vascular o el embolismo, la hemorragia, la infección , la nefropatía por contraste, las reacciones alérgicas a las medicaciones o al contraste y las arritmias. Acontecimientos menores durante el cateterismo que no deben considerarse realmente como complicaciones, incluyen la bradicardia transitoria, extrasístoles ventriculares, angina y náuseas.

Complicaciones y tasas de complicaciones del cateterismo cardiaco

| Complicación | Wyman y cols (n = 1609; datos de 1986-87) | Johnson y Krone (n = 74999; 1991) |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|
| Muerte | 0.12% | 0.11% |
| Infarto de miocardio | 0% | 0.06% |
| Complicaciones neurológicas | 0.20% | 0.05% |
| Arritmia mayor | 0.70% | 0.31% |
| Complicaciones vasculares | 1.6% | 0.44% |
| Alergia a medio de contraste | 0.06% | 0.25% |

Tabla 2-1: Complicaciones y tasas de complicaciones del cateterismo cardiaco encontradas en dos estudios.

INDICACIONES DE LA CORONARIOGRAFÍA*

1.- CARDIOPATIA ISQUEMICA CONOCIDA O SOSPECHADA (Conocida: infarto de miocardio o revascularización previa. Sospecha: alteraciones en ECG sugestivas de isquemia silente en reposo o de esfuerzo)

Angina estable o asintomática

Clase I

- Evidencia de alto riesgo en los estudios no invasivos.
- Angina grado III o IV de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) en tratamiento médico.

Clase IIa

- Angina grado III o IV que mejora a grado I o II con tratamiento médico.
- Estudios repetidos no invasivos que demuestran alteraciones progresivas.
- Pacientes con incapacidad o enfermedad que no pueda ser estratificada de otra forma.
- Grado I o II de la CCS con intolerancia o que no responden al tratamiento médico.
- Pacientes cuyo trabajo implica la seguridad de otras personas (p. Ej. Pilotos o conductores de autobuses) con pruebas de esfuerzo anormales o con perfil clínico de alto riesgo.

Dolor torácico inespecífico

Clase I

- Hallazgos de alto riesgo en los estudios no invasivos.

Clase Iia

- Ninguna.

Clase Iib

Repetidos ingresos hospitalarios por dolor torácico con resultados anormales o no concluyentes en estudios no invasivos.

2.-SINDROMES CORONARIOS INESTABLES:

Clase I

- Riesgo intermedio o alto de mal pronóstico en pacientes con angina inestable o refractarios al tratamiento médico adecuado o síntomas recurrentes después de una estabilización inicial.
- Angina inestable de bajo riesgo y corta evolución que posteriormente resulta de alto riesgo en estudios no invasivos.
- Angina variante de Prinzmetal.

3.- PACIENTES CON ISQUEMIA POSTREVASCULARIZACIÓN:

Clase I

- Sospecha de oclusión aguda o trombosis subaguda del stent después de revascularización percutánea.
- Angina recurrente o criterios de alto riesgo en las exploraciones no invasivas dentro de los 9 meses desde la revascularización percutánea.

Clase II a

- Isquemia recurrente sintomática dentro de los 12 meses de cirugía de bypass.
- Evidencia en exploraciones no invasivas de criterios de alto riesgo que ocurran en cualquier momento del postoperatorio.
- Angina recurrente mal controlada con tratamiento médico después de la revascularización.

4.- DURANTE EL TRATAMIENTO INICIAL DEL INFARTO DE MIOCARDIO (SOSPECHA DE INFARTO Y ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST O PRESENCIA DE BLOQUEO DE RAMA):

Coronariografía asociada a intento de ACTP

Clase I

- Como alternativa al tratamiento fibrinolítico en pacientes a los que se pueda someter a angioplastia de la arteria implicada en el infarto dentro de las 12 horas desde el inicio de los síntomas o después de dichas 12 horas si persisten los síntomas.
- En pacientes que esten dentro de las 36 horas desde una elevación del ST/onda Q o BRIHH de nueva aparición de un infarto que curse con shock, menores de 75 años y a los que se les pueda realizar una revascularización dentro de las 18 horas desde el shock.

Clase II a

- Como estrategia terapéutica de reperfusión en pacientes que son candidatos para ésta pero tienen contraindicación para tratamiento fibrinolítico.

Angioplastia durante la fase de tratamiento hospitalario(pacientes con onda Q e infarto no Q)

Clase I

- Isquemia miocárdica espontánea o isquemia miocárdica de mínimos esfuerzos durante la recuperación del infarto.
- Antes del tratamiento definitivo de una complicación mecánica del tipo de regurgitación mitral aguda, alteración del tabique interventricular, pseudoaneurisma o aneurisma ventricular.
- Inestabilidad hemodinámica persistente.

Clase II a

- Cuando se sospeche que el infarto haya ocurrido por un mecanismo distinto de la oclusión trombótica de una placa ateromatosa .
- Supervivientes de un infarto agudo con una fracción de eyección menos o igual al 40%, insuficiencia cardiaca congestiva, revascularización previa o arritmias ventriculares malignas.
- Insuficiencia cardiaca durante el episodio agudo, pero con demostración posterior de contractilidad de ventrículo izquierdo conservada (FE del Vi mayor del 40%).

Durante la fase de estratificación del riesgo

Clase I

- Isquemia de pequeños esfuerzos con alteraciones en ECG y/o alteraciones en pruebas de isquemia.

Clase II a

- Insuficiencia cardiaca congestiva clínicamente significativa durante el ingreso hospitalario.
- Imposibilidad para realizar una prueba de esfuerzo con una FE menor o igual al 45%.

5.- EVALUACIÓN PERIOPERATORIA ANTES (O DESPUÉS) DE LA CIRUGÍA CARDIACA

Clase I: Pacientes con cardiopatía isquémica conocida

- Evidencia de alto riesgo de mal pronóstico basado en pruebas diagnósticas no invasivas.
- Angina refractaria a tratamiento médico.
- Angina inestable, en especial cuando esta pendiente de cirugía cardiaca de riesgo intermedio a elevado.
- Resultados no concluyentes en las exploraciones no invasivas en enfermos de alto riesgo pendientes de cirugía de alto riesgo.

Clase II a

- Múltiples marcadores de riesgo intermedio y cirugía vascular pendiente.
- Isquemia en las exploraciones no invasivas en enfermos sin criterios de alto riesgo.
- Pruebas no invasivas no concluyentes en pacientes de riesgo intermedio pendientes de cirugía de alto riesgo.
- Cirugía no cardiaca en la convalecencia de un infarto de miocardio agudo.

6.-PACIENTES CON CARDIOPATIA VALVULAR:

Clase I

- Previa a la cirugía valvular o valvulotomía con balón en un adulto con molestias precordiales, isquemia según pruebas de imagen no invasivas o ambas.
- Antes de la cirugía valvular en un adulto libre de dolor torácico pero con varios factores de riesgo cardiovascular.
- Endocarditis infecciosa con evidencias de embolismo coronario.

7.- PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA

Clase I

- Previa a la corrección quirúrgica de una cardiopatía congénita cuando las molestias torácicas o las pruebas de imagen no invasivas sugieran enfermedad coronaria.
- Sospecha de anomalía coronaria congénita.
- Cardiopatías congénitas que con frecuencia se asocien con alteraciones coronarias que puedan complicar el procedimiento quirúrgico.
- Parada cardíaca no explicada en paciente joven.

Clase II a

Previo a la cirugía cardíaca en adulto con cardiopatía congénita cuyo perfil de riesgo hace probable la coexistencia de una cardiopatía isquémica.

8.- PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA:

Clase I

- Insuficiencia cardíaca debida a angina que cursa con disfunción sistólica o alteraciones segmentarias de la contractilidad y/o evidencia gammagráfica o isquemia miocárdica reversible cuando se esta planeando la revascularización.
- Antes del trasplante cardíaco.
- Insuficiencia cardíaca secundaria a aneurisma ventricular postinfarto u otras complicaciones mecánicas del infarto.

Clase II a

- Disfunción sistólica sin causa aparente a pesar de pruebas de imagen no invasivas.
- Función sistólica normal, pero sospecha después de episodios de insuficiencia cardíaca de origen isquémico de ésta.

*De Scanlon PJ, Faxon DF, Audebrand AM et al. ACC/AHA for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). Desarrollado en colaboración con la Society for Cardiac Angiography and Interventions. JACC 33 (6):1756-1824, 1999.

CAPITULO 3:

REVASCULARIZACION PERCUTANEA EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA: LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

INTRODUCCIÓN

La angioplastia coronaria ha supuesto uno de los mayores avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, además de ser una técnica en constante desarrollo por la introducción de nuevos dispositivos y materiales que han contribuido a mejorar sus resultados y con ello a ampliar las indicaciones.

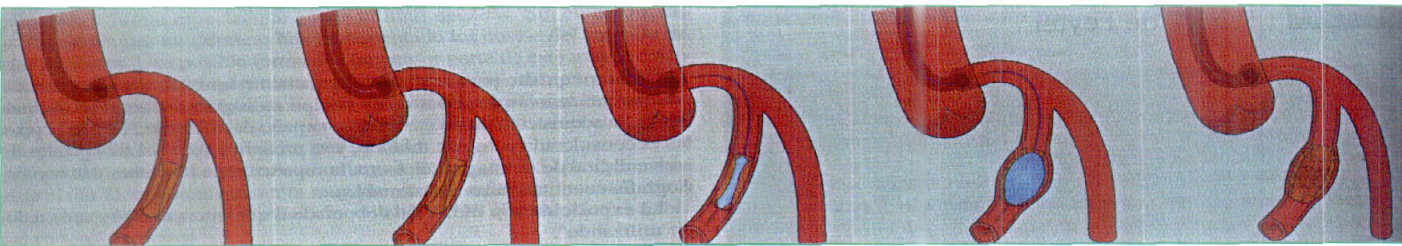
Descrita por primera vez por Andreas Gruentzig en 1977, la angioplastia con balón ha sido la técnica de revascularización más empleada, bien de forma aislada o en conjunción con otros dispositivos de revascularización percutánea.

Sin embargo su gran problema ha sido la reestenosis o reoclusión del segmento previamente dilatado que tenía lugar hasta en el 45% de los casos. Para intentar paliar este fenómeno se desarrollaron las endoprótesis coronarias o stents, pequeñas mallas metálicas que actúan como andamiaje o sujeción en el interior de la pared vascular. No obstante estos dispositivos aunque reducen la incidencia de reestenosis, no han logrado evitarla.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

A través de un catéter guía (de mayor luz interior que los utilizados para el diagnóstico) colocado en el ostium coronario se introduce una guía metálica hasta atravesar la lesión y alojarla distal a la misma. Sobre esta guía metálica y mediante un sistema monorraíl se coloca el balón que se desplaza hasta la zona de estenosis de forma que al inflarlo provoque la compresión de la placa y la dilatación de la zonaestenótica. La duración del inflado y la presión utilizada depende de las características de la lesión y de las preferencias del operador.

Finalmente , tras desinflar y retirar el balón del interior de la arteria coronaria se comprueba el resultado angiográfico de la dilatación realizando una inyección de contraste (figura 3.1).

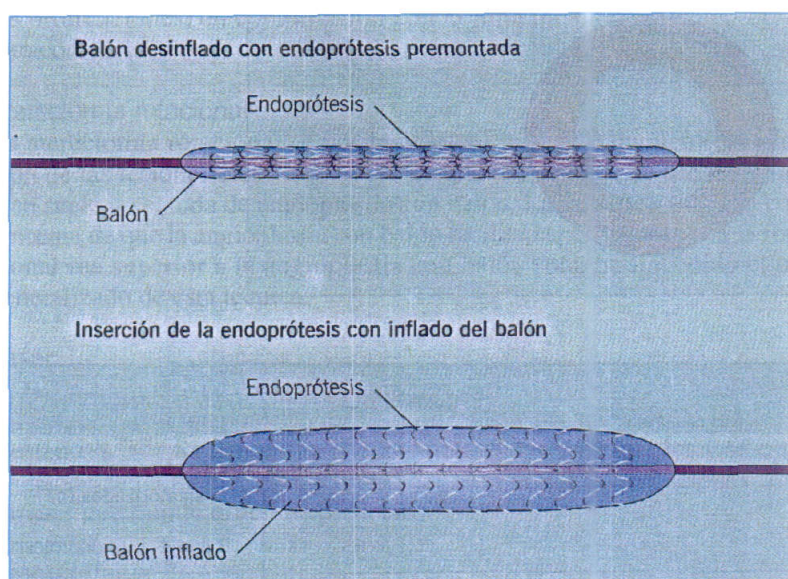


En la actualidad en la mayoría de los casos la angioplastia va seguida del implante de una **endoprótesis coronaria o stent**. Estas surgieron con el fin de actuar sobre algunas de las complicaciones inmediatas derivadas de la ACTP simple con balón. Las endoprótesis pueden clasificarse de acuerdo con:

- su diseño básico (malla, tubo con hendiduras, espiral, anillo, multidiseño...)
- el sistema de implante (desplegable con balón o autodesplegable) y
- su composición metálica (acero inoxidable, nitinol, tantalio o mezcla de metales).

La endoprótesis ideal debe ser flexible, fácilmente localizable, radio opaca, resistente a los trombos y biocompatible; debe tener un bajo perfil espontáneo, ser resistente a la retracción y tener suficiente cobertura de la pared del vaso como para proporcionar soporte adecuado. Tienen varios diámetros (entre 2 y 5 mm) y varias longitudes (entre 8 y 32 mm). Van premontadas sobre un balón que al inflarse en el segmento a recubrir lo expande dejándolo apuesto sobre el endotelio vascular (figura 3-2). En caso de endoprótesis autodesplegables, esta se expande al retirar la membrana protectora.

Figura 3-2



ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ACTP BALON Y STENT

Los primeros estudios llevados a cabo en perros demostraron su seguridad y beneficio potencial al actuar como andamiaje en las disecciones provocadas por la ACTP ^(1,2). Trabajos posteriores demostraron también en humanos, como las complicaciones agudas más frecuentes en la ACTP simple con balón, la disección y la oclusión aguda, podían controlarse con el stent sin tener que recurrir a cirugía emergente ⁽³⁻⁵⁾. Posteriormente, los estudios BENESTENT ^(5,6) y STREESS ⁽⁷⁾ también demostraron que el stent intracoronario de Palmaz-Schatz disminuía la incidencia de reestenosis, mejorando el resultado angiográfico inmediato y evitando el remodelamiento crónico, a pesar de que pudiese existir hiperplasia neointimal ⁽⁸⁾, mejorando los resultados a largo plazo.

ENSAYOS ALEATORIZADOS DE ANGIOPLASTIA CON BALON VS. STENT

| | | Pacientes aleatorizados (n) | | Reestenosis (> 50% del diámetro) (%) | | Revascularización del vaso responsable (%) | | Diámetro mínimo de la luz a los 6 meses (mm) | |
|---------------------------|---|--------------------------------|-------|--|-------|--|-------|--|-------|
| | | Balón | Stent | Balón | Stent | Balón | Stent | Balón | Stent |
| Lesion corta de novo | Benestent (5) | 257 | 259 | 32 | 22 | 24,0 | 14,0 | 1,73 | 1,82 |
| | Stress (7) | 207 | 205 | 16 | 10 | 42,0 | 32,0 | 1,56 | 1,74 |
| | Versaci y cols. (9)(arteria descendente anterior izquierda) | 60 | 60 | 40 | 19 | | | | |
| | START (10) | 223 | 229 | - | - | 20,0 | 10,0 | - | - |
| Reestenosis de novo | Benestent II (6) | 410 | 413 | 31 | 16 | 20,0 | 15,0 | 1,66 | 1,89 |
| Injerto de vena safena | Rest (11) | 175 | 176 | 32 | 18 | 27,0 | 10,0 | 1,85 | 2,04 |
| Oclusión total crónica | Saved (12) | 107 | 108 | 46 | 36 | 26,0 | 17,0 | - | - |
| | SICCO (13) | 57 | 57 | 74 | 32 | 43,0 | 23,0 | 1,11 | 1,92 |
| | GISSOC (14) | 54 | 56 | 68 | 32 | 22,0 | 5,3 | 0,85 | 1,74 |

BIBLIOGRAFÍA:

1. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO , García F, García O and Reuter S. Balloon expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76: 450-57.
2. Roubin G, Robinson K, King SB, Gianturco C, Black AJ. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation* 1987; 76: 891-97.
3. Schatz RA, Baim D, Leon MB, Ellis S, Golberg S et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83: 148-161.
4. Roubin G, Cannon A, Agrawal S, Macander `PJ, Dean LS et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty". *Circulation* 1992, 85: 916-27.
5. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 255.
6. Serruys PW, de Jaegene P, Kernenneig F et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 33: 489.
7. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 33: 496.
8. Hoffman R, Mintz GS, Dussailent GR, Pompa JJ, Pichard AD. Patterns and mechanism of in-stent restenosis: a serial of intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
9. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L . A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-822.
10. Massotti M, Serra A, Fernández Avilés et al. Stents versus angioplasty reestenosis trial (START):angiographic results at six months follow up. *Eur Heart J* 1996;17(suppl):120.

- 11.** Erbel R, Raude M, Hopp HW et al. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. N Engl J Med 1998;339:1672-8.
- 12.** Savage MP, Douglas JS, Fischamn DL et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. N Engl J Med 1997;337:740-7.
- 13.** Sirnes PA, Golf S, Myreng Y et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. J Am Coll Cardiol 1996;28:1444-51.
- 14.** Rubartelli P, Niccoli L, Verna E et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. J Am Coll Cardiol 1998;32:90-96.

CAPITULO 4:

EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS : Aspectos histológicos y fisiopatología

INTRODUCCIÓN

A pesar del avance continuo y mantenido en el campo de la cardiología intervencionista, la reestenosis sigue siendo una limitación importante en la revascularización coronaria percutánea. En Estados Unidos , alrededor de la cuarta parte de las intervenciones se realiza sobre lesiones tratadas previamente. Considerando que se realizan 700.00 al año, esto supone un coste adicional de 3.500 millones de dólares para el tratamiento de la reestenosis. Debido a que el numero de intervenciones percutaneas aumenta cada año, el número absoluto de pacientes afectado por reestenosis puede continuar aumentando hasta que se descubran y adopten medidas definitivas en su prevención y tratamiento

Al hablar de reestenosis deben diferenciarse tres denominaciones que se usan habitualmente, pero que expresan aspectos distintos:

- 1) Reestenosis histológica o anatómica, que es el grado de reobstrucción real que ha tenido lugar intraluminalmente. Su caracterización y cuantificación “in vivo” se realiza en especial mediante ultrasonidos intravasculares.
- 2) Reestenosis angiográfica, que es la estimación visual o cuantitativa de la misma en la angiografía coronaria y que constituye la técnica más habitual pese a que la valoración de algunas lesiones pueda ser errónea.
- 3) Reestenosis clínica, que hace referencia a la reaparición de síntomas o a la incidencia de eventos clínicos en relación con la reestenosis. Tiene el inconveniente de que no todas las reestenosis anatómicas son sintomáticas y de que, a veces los síntomas son por progresión de enfermedad en otra localización y no por reestenosis.

En el presente capitulo revisaremos los aspectos histologicos y patogenicos implicados en la reestenosis , centrándonos sobre todo en la reestenosis intra-stent coronario.

ASPECTOS HISTOLOGICOS:

CELULAS Y SUSTANCIAS IMPLICADAS :

Las células implicadas en el proceso reestenótico son aquellas que componen la pared vascular y células del torrente sanguíneo implicadas en la aterosclerosis y que han sido ampliamente detalladas en el primer capítulo .

1.-PAPEL DE LAS CITOQUINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR EN EL DESARROLLO DE LA REESTENOSIS.

PRODUCTOS DERIVADOS DE PLAQUETAS E HIPERPLASIA VASCULAR.

El PDGF o factor de crecimiento derivado de plaquetas es una proteína cuya producción fue en principio atribuida exclusivamente a éstas. Es un potente mitógeno de diferentes cultivos celulares incluido las células musculares lisas ⁽¹⁻³⁾ . No sólo es liberado por las plaquetas sino también por las células del endotelio vascular, lo cual significa que estas células endoteliales pueden controlar la proliferación de músculo liso en ausencia de daño endotelial y consecuentemente de agregación y degranulación plaquetaria. De esta forma el PDGF derivado del endotelio actúa como un estimulador “paracrino” del crecimiento ejerciendo su efecto sobre células vecinas.

La capacidad del PDGF de estimular la proliferación de músculo liso in vitro hizo que fuese estudiado como mediador en el engrosamiento intimal que aparece tras la dilatación con balón. Trabajos recientes sugieren que los productos derivados de las plaquetas en general y PDGF en particular contribuyen al engrosamiento intimal en arterias de rata sometidas a dilatación. Sorprendentemente sin embargo, el mecanismo por el cual provocan este engrosamiento intimal parece ser el estímulo para la migración de células musculares lisas hacia desde la intima a la capa media en el lugar de la lesión más que la replicación celular en sí ⁽⁴⁻⁵⁾

FACTORES DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS:

Actualmente existen más de ocho proteínas clasificadas como FGFs (factores de crecimiento de fibroblastos) que comparten secuencias similares. A pesar de su nombre, estas sustancias son de interés en el contexto de la reestenosis por su acción sobre el endotelio vascular y las células musculares lisas no sobre los fibroblastos. Como en el caso de PDGF, algunos de los miembros de la familia de FGFs son protooncogenes.

Estudios recientes de laboratorio sugieren que las células musculares lisas de la capa media cuando son dañadas, liberan FGF estimulando de esta forma la división celular ⁽⁶⁻⁷⁾ .

CO-MITÓGENOS:

Los FGFs y PDGF pueden estimular la división celular al interaccionar con receptores celulares con actividad tirosin quinasa intrínseca. Otras moléculas estimulantes del crecimiento proporcionan debiles señales por si mismas para la división celular pero pueden potenciar el efecto de otros péptidos que se unen a receptores con actividad tirosin quinasa. El factor de crecimiento insulín-like (IGFs) estimula la división de células musculares lisas sólo en grandes concentraciones. Sin embargo es capaz de complementar la acción de FGF y PDGF, disminuyendo la concentración necesaria de estos últimos para estimular la división celular ⁽⁸⁻¹¹⁾ . De forma recíproca FGF puede modular la expresión de los receptores de IGF. Debido a la capacidad de las células musculares lisas de expresar los genes para IGF este co-mitogeno puede formar parte de las sustancias implicadas en la modulación autocrina del crecimiento vascular ⁽¹²⁻¹³⁾ . El daño provocado por la dilatación con balón estimula la expresión de IGF-1 en arterias de rata indicando un posible papel en la respuesta hiperplásica ⁽¹⁴⁾ .

ANGIOTENSINA II

Las células pueden crecer por división (hiperplasia) o por aumento de la cantidad de proteínas en cada célula (hipertrofia).La angiotensina II provoca el aumento de síntesis proteica en células musculares lisas sin estimular la división celular ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ . La inhibición de la síntesis de angiotensina II con agentes como el cilazapril a altas dosis en roedores puede reducir el engrosamiento intimal derivado del daño con balón ⁽¹⁷⁾ . Sin embargo ensayos clínicos en humanos no han demostrado reducción en la tasa de reestenosis postangioplastia ⁽¹⁸⁾ . Esta discordancia puede deberse a que se utilizaron dosis más bajas en humanos o quizás al diferente mecanismo de reestenosis tras angioplastia en humanos con arterias ateromatosas que arterias sanas de rata ⁽¹⁹⁾ .

CITOQUINAS:

Las citoquinas son proteínas mediadoras de la inflamación y respuesta inmune. La interleucina –1 (IL-1) , estimula la proliferación de células musculares lisas en cultivos celulares por la inducción de factores de crecimiento autocrinos de las mismas células musculares lisas como el PDGF o bFGF⁽²⁰⁾ . Otras citoquinas como

el TNF- α , que comparte algunas de las acciones de la IL-1, la MCAF-1 (proteína quimiotáctica y activadora de monocitos), IL-6 (actúa sobre linfocitos T y B) y M-CSF (factor estimulante de colonias de monocitos –macrófagos) pueden estar implicadas tanto en aterogenesis ⁽²¹⁻²²⁾ como en restenosis postangioplastia ⁽²³⁾ .

2.-REMODELADO VASCULAR COMO FACTOR AÑADIDO A LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y CITOQUINAS EN LA REESTENOSIS:

Recientemente se reconoce que la contracción de las capas externas y no sólo el engrosamiento intimal contribuye a la reducción de la luz vascular tras la angioplastia. En este sentido cabe considerar a la adventicia como el lugar de sustancial importancia en el remodelado vascular.

El remodelado arterial se denomina “positivo” cuando las proteinasas que degradan la matriz extracelular conducen a una expansión de la pared arterial en dirección contraria a la luz vascular, y “negativo” cuando, como consecuencia de una respuesta inflamatoria, se forma una cicatriz en la adventicia del vaso lesionado que conduce a una pérdida de luz vascular independientemente del engrosamiento intimal.

FISIOPATOLOGÍA DE LA REESTENOSIS

El desarrollo de una lesión reestenótica difiere de las lesiones de novo en varios aspectos. En primer lugar, mientras las lesiones ateroscleróticas primitivas se desarrollan a lo largo de años o décadas, la reestenosis aparece en semanas o meses. Esto probablemente refleja la naturaleza del daño a la que es sometida la pared vascular cuando se realiza la dilatación.

Se han descrito varios mecanismos por los cuales la dilatación con balón provoca el aumento de la luz vascular (figura 4-1):

1.- Compresión de la placa: sobre todo en el caso de placas blandas con alto contenido lipídico.

2.- Fractura de la placa: es el mecanismo predominante en lesiones fibrocalcificadas. En ocasiones se producen fisuras profundas e incluso disecciones que implican a la capa media.

3.- Dilatación o aumento del diámetro total del vaso con escasa compresión de la placa ateromatosa en sí. Esto puede producirse afectando a toda

la circunferencia vascular en caso de lesiones concéntricas o solo a la pared sana en caso de ser una placa excéntrica.

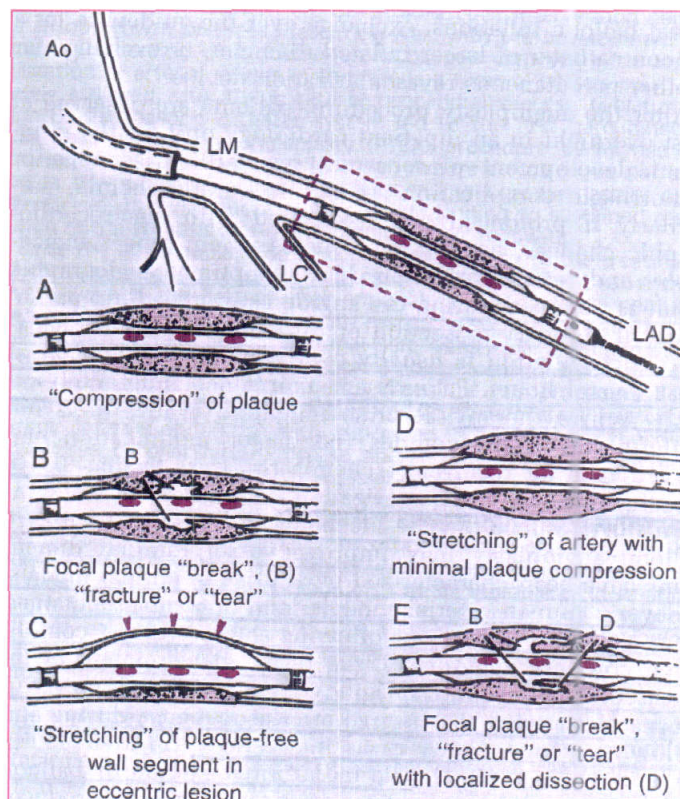


Figura 4-1: Mecanismos de aumento de la luz vascular
(tomado de Braunwald, pag)

Cualquiera que sea el mecanismo implicado, es indudable que dará lugar a una activación celular más intensa, diferente mecanismo patogénico e intervalo de tiempo que la formación primitiva de una placa de ateroma.

La reestenosis postangioplastia se considera como una respuesta segmentaria al trauma de la pared vascular. El daño provocado por la dilatación con balón provoca en primer lugar la adhesión y agregación plaquetaria, que va seguido de la formación de un trombo y la invasión de macrófagos y neutrófilos. La expresión y liberación de factores de crecimiento por parte de las células sanguíneas y células musculares lisas conllevan la proliferación de estas ultimas que además modifican su fenotipo a un fenotipo sintético. Posteriormente migran desde la capa media a la zona subendotelial.

Esta respuesta proliferativa puede dividirse en cuatro fases:

- 1) Proliferación de células musculares lisas en la capa media, comienza a las 24 horas de la angioplastia, asociada a muerte de células musculares lisas y liberación de bFGF, angiotensina II y hormonas β adrenérgicas.
- 2) Migración a través de la lámina elástica interna para formar una neointima .
- 3) Las células musculares lisas comienzan a replicarse en la neointima estimuladas por PDGF, angiotensina II, TGF e IGF-1.
- 4) La pared vascular tiene una respuesta incrementada y prolongada a los factores de crecimiento TGF, FGF, PDGF y angiotensina II.

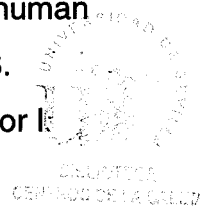
Se considera que la reestenosis está presente en todos los pacientes en grado variable y que existe una diferente respuesta patogénica en angioplastia con balón y tras la colocación de stent, mientras el remodelado se considera el mecanismo principal en la angioplastia con balón, en el caso del stent es la hiperplasia intimal.

Múltiples factores intrínsecos y extrínsecos pueden estar implicados en la reestenosis. Los factores intrínsecos están genéticamente controlados, debido a la variabilidad individual en la respuesta al daño de la pared vascular o al implante de un material extraño. Cuando consideramos la susceptibilidad individual a la reestenosis es importante tener en cuenta el impacto de los factores extrínsecos en la expresión de los factores genéticos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A: Platelet derived growth factor: purification and partial characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:3722-26.
2. Antoniades HN. Human platelet derived growth factor (PDGF): Purification of PDGF-I and PDGF-II and separation of their reduced subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7314-7317.
3. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor :I. High yield purification and evidence for multiple forms. *J Biol Chem* 1982;257:5154-5160.
4. Fingerle J, Johnson R, Clowes AW et al. Role of platelets in smooth muscle cell proliferation and migration after vascular injury in rat carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8412-16.
5. Ferns G, Raines E, Sprugel K et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 1991;253:1129-32.
6. Lindner V, Lappi DA, Baird A et al. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991;68:106-113.
7. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cell after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3739-3743.
8. Pledger WJ, Stiles Cd, Antoniades HN, Scher CD. Induction of DNA synthesis in BALB/c 3T3 cells by serum components: Reevaluation of the commitment process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:4481-4485.
9. Clemmons DR. Exposure to platelet-derived growth factor modulates the porcine aortic smooth muscle cell response to somatomedin. *J Endocrinol* 1985;117:77-83.
10. Clemmons DR. Interaction of circulating cell-derived and plasma growth factor in stimulating cultured smooth muscle cell replication. *J Cell Physiol* 1984;121:425-430.
11. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989;3:1183-1190.

12. Clemmons DR, VanWyk JJ. Evidence for functional role of endogenously produced somatomedin like peptides in the regulation of DNA synthesis in cultured human fibroblast and porcine smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1985;75:1914-18.
13. Delafontaine P, Lou H, Alexander RW. Regulation of insulin-like growth factor I messenger RNA levels in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1991;18:742-747.
14. Cercek B, Fishbein MC, Forrester JS et al. Induction of insulin-like growth factor I messenger RNA levels in rat aorta after balloon denudation. *Circ Res* 1990;66:1755-60.
15. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988;62:749-756.
16. Berk BC, Vekshtein V, Gordon HM, Tsuda T. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1989;13:305-314.
17. Powell JS, Clozel J-P, Muller RKM et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-188.
18. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: A multicenter, randomized, double-blind placebo controlled trial. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) study group (comment). *Circulation* 1992;86:100-110.
19. Libby P, Schwartz D, Brogi E et al. A cascade model for restenosis a special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 1992;86:47-52.
20. Libby P, Warner SJC, Friedman GB. Interleukin-1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988;88:487-498.
21. Rollins BJ, Stier P, Ernst T, Wong GG. The human homolog of the JE genes encodes a monocyte secretory protein. *Mol Cell Biol* 1989;9:4687-4695.
22. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-257.



23.Clinton S,Underwood R, Sherman M et al.Macrophage-colony stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. Am J Pathol 1992;140:301-316.

CAPITULO 5:

ASPECTOS CLINICOS Y ANGIOGRAFICOS EN LA VALORACIÓN DE LA REESTENOSIS

PRESENTACIÓN DE LA REESTENOSIS

La reestenosis puede causar una obstrucción coronaria importante desde el punto de vista anatómico o fisiológico. Su forma y tiempo de presentación es variable según el mecanismo, severidad de la lesión y características de la anatomía coronaria subyacente.

TIEMPO DE PRESENTACIÓN.

La mayoría de las reestenosis ocurren en los 6 primeros meses ⁽¹⁻³⁾. La aparición después de los seis meses es rara. Los eventos clínicos tienen lugar entre los primeros días y los 6 meses y consisten fundamentalmente en el proceso gradual de hiperplasia neointimal.

Varios estudios angiográficos seriados han evaluado el tiempo de aparición de reestenosis postangioplastia. Nobuyoshi et al en su artículo publicado en 1988 realizaron de forma secuencial angiografías en 229 pacientes de forma basal, inmediata tras ACTP, a las 24 horas y a los 30, 90 y 180 días; del mismo modo Serruys y colaboradores valoraron 342 pacientes antes, inmediatamente después y a los 30, 60, 90 y 120 días tras la angioplastia. Ambos estudios coincidieron en situar la mayor incidencia de reestenosis entre los 1 y 3 meses, con una incidencia escasa después de este periodo.

Los pacientes que no han desarrollado reestenosis en los primeros 6 meses rara vez van a desarrollarla con posterioridad y en ellos la recurrencia de síntomas por encima de los 6 meses generalmente corresponde a progresión en la enfermedad.

SÍNTOMAS Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

La **oclusión aguda** inmediata tras la angioplastia se produce en el 1-8% de los casos y se manifiesta como infarto agudo de miocardio, sin embargo la reestenosis

se presenta casi siempre como angina recurrente ⁽⁴⁻⁶⁾ . Mientras las lesiones formadas de novo son placas blandas que pueden romperse de forma brusca , causando la oclusión del vaso, infarto y muerte; las lesiones fibromusculares de la reestenosis se presentan rara vez como infarto (< 2%) o muerte súbita (<1%). Los síntomas debidos a reestenosis se desarrollan gradualmente durante semanas o meses.

Si analizamos los datos de varios estudios incluyendo cerca de 3000 pacientes con un seguimiento de 3- 6 meses, el 65% de los que presentan reestenosis angiográfica tienen angina típica ⁽⁷⁻⁸⁾ . Aunque los síntomas suelen aparecer en pacientes con reestenosis aún no se ha encontrado un predictor fiable de reestenosis y no existe una buena correlación entre eventos clínicos y hallazgos angiograficos en el momento del seguimiento. Según el registro del National, Heart, Lung and Blood Institute sólo el 56% de los pacientes con angina probable o definida tuvieron reestenosis angiografica, mientras que el 14% de los asintomáticos también presentaron reestenosis ⁽⁴⁾ . Si tenemos en cuenta el conjunto de estudios realizados el valor predictivo positivo de la sintomatología anginosa para detectar reestenosis es del 60% con un valor predictivo negativo del 85%.

Los pacientes con angina atípica o distinta a la experimentada antes de la angioplastia tienen menor probabilidad de presentar reestenosis que los pacientes con síntomas típicos. Bengston ⁽⁹⁾ en su estudio de 271 pacientes tratados y con seguimiento angiográfico a los 6 meses encontró que de los 65 eventos clínicos ocurridos (muerte, infarto no fatal, nueva revascularización o angina inestable), 48 (74%) fueron debidos a reestenosis. El 15% de los pacientes restantes presentó angina típica, el 21% angor atípico y el 64 % permaneció asintomático. Entre los pacientes con síntomas típicos el 66% tenía reestenosis angiográfica (definida como estenosis mayor del 75% por estimación visual), y esta apareció en el 26% de los de síntomas atípicos y el 16 % de los asintomáticos. El 22 % de los pacientes con reestenosis angiográfica no tuvo síntomas ni eventos.

El bajo valor predictivo positivo puede explicarse por otros mecanismos , ya que la angina puede deberse a revascularización incompleta o progresión de la enfermedad en otros vasos.

En el estudio de Joelson ⁽⁶⁾ que incluía 102 pacientes a los que se les realizó angiografía por recurrencia de síntomas tras angioplastia, la reestenosis (diámetro

de estenosis superior al 50%), apareció en el 61% y fue la causa más común de la angina en los primeros seis meses; 15% progresión de enfermedad; 9% revascularización incompleta y 15% no presentaban ninguna lesión estenótica. Desde un punto de vista práctico, la clínica por si sólo no es un buen referente para determinar la probabilidad de reestenosis.

Reestenosis silente: entre el 4 y el 16% de los pacientes con reestenosis angiografica en el seguimiento rutinario a los 6 meses no habían presentado síntomas .

Reestenosis silente en ensayos clínicos

| Autor | n | Síntomas previos a ACTP (%) | Angiografía de seguimiento (%) | Reestenosis silente (%) |
|----------------------|------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Pompa et al (8) | 90 | 100 | 100 | 12.1 |
| Levine et al (7) | 100 | ND | 92 | 2.2 |
| Holmes et al (4) | 665 | ND | 84 | 8.1 |
| Vetrovec et al (10) | 598 | ND | 85 | 15.5 |
| Hernández et al (11) | 927 | 90 | 91 | 15.8 |
| Mata et al (12) | 74 | 97 | 96 | 3 |
| Bengston et al (9) | 209 | ND | 96 | 10 |
| TOTAL | 2663 | | 91 | 12.1 |

ND= no disponible.

En estos ensayos con un seguimiento intermedio mostraron que el 12 % de los pacientes tuvieron reestenosis silente. Alrededor del 50% de los pacientes asintomáticos con reestenosis a 6 meses presentaron síntomas en meses posteriores. Varios estudios muestran que los pacientes con reestenosis asintomático tienen lesiones menos severas, sin embargo muchos de estos estudios tienen un seguimiento angiografico incompleto, de ahí que exista gran variabilidad entre los resultados de distintos estudios.

El significado a largo plazo de la reestenosis silente no está bien aclarado. La mayoría de los trabajos han realizado un seguimiento angiográfico o una valoración mediante test no invasivos para detección de isquemia pero no ambos. Por lo tanto es difícil saber cuando la reestenosis silente se asocia con isquemia clínicamente importante. Bengston y colaboradores aportaron que el 25% de los pacientes con reestenosis asintomática tenían isquemia silente en la prueba de esfuerzo. Además

la ausencia de síntomas y un test de esfuerzo negativo no garantizan la ausencia de reestenosis.

Los estudios de Kovac y Laarman ⁽¹³⁻¹⁴⁾ incluyeron 200 pacientes con reestenosis silente conocida y los siguieron durante un periodo de tres años. La mayoría de los pacientes permanecieron asintomáticos y ninguno murió. Por tanto el uso de isquemia silente para definir tasas de reestenosis podría ser discutible, así como la revascularización repetida de estos pacientes en base a un test de isquemia positivo.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN LA VALORACIÓN DE REESTENOSIS

DEFINICIÓN DE REESTENOSIS

Cuando hablamos de reestenosis deben tenerse en cuenta tres aspectos diferentes.

- 1) Reestenosis histológica: Referido al proceso que ocurre a nivel celular en el interior del vaso y que puede ser cuantificado por ultrasonografía intravascular.
- 2) Reestenosis angiografica: La cual puede ser medida de forma visual o por análisis cuantitativo (QCA) en el angiograma coronario.
- 3) Reestenosis clinica: Referida a la aparición de eventos clínicos relacionados con la reestenosis y que conllevan la revascularización repetida del segmento previamente dilatado.

ANGIOGRAFÍA EN LA VALORACIÓN DE LA REESTENOSIS

Los estudios de Serruys y Nobuyoshi realizados a finales de los años 80 confirmaron que la reestenosis angiografica se desarrollaba entre los 2 y 6 meses tras la angioplastia.

En los últimos 20 años se han utilizado numerosas definiciones de reestenosis angiografica. Algunas de ellas se exponen a continuación:

- 1.- Diámetro de estenosis $\geq 50\%$ en el seguimiento.
- 2.- Diámetro inmediato postangioplastia $<$ del 50% que aumenta a $\geq 50\%$ en el seguimiento.
- 3.- La definición anterior pero con estenosis $\geq 70\%$ en el seguimiento(NHLBI 2) .

- 4.- Pérdida durante el seguimiento $\geq 50\%$ de la ganancia inicial tras la angioplastia (NHLBI 4).
- 5.- Recuperación del 10% del diámetro de estenosis preangioplastia (NHLBI 3).
- 6.- Pérdida superior al 20% del diámetro en el seguimiento.
- 7.- Pérdida superior al 30% del diámetro postangioplastia en el seguimiento (NHLBI 1).
- 8.- Área de estenosis $\geq 85\%$ en el seguimiento.
- 9.- Pérdida de más de 1 mm² en el área de estenosis tras angioplastia en el seguimiento.
- 10.- Pérdida de ≥ 0.72 mm en el diámetro luminal mínimo.
- 11.- Pérdida de ≥ 0.5 mm en el diámetro luminal mínimo.
- 12.- Diámetro de estenosis $> 50\%$ en el seguimiento con deterioro del diámetro $> 10\%$ desde la angioplastia de un segmento previamente dilatado con éxito (definido como un diámetro de estenosis $< 50\%$ con una ganancia superior al 10% postangioplastia).

Según la definición utilizada podemos encontrar diferentes tasas de reestenosis angiografica. Así en el análisis de los datos del registro del NHLBI ⁽⁴⁾, el uso de las cuatro definiciones permitió identificar 187 pacientes con reestenosis, lo que supone una tasa de 34%, aunque la definición NHLBI 1 (pérdida superior al 30% en el diámetro de estenosis) identificó sólo a 165 pacientes (88% de la población reestenosada), lo que representaría una tasa del 29.6%. La definición NHLBI 4 identificó a 183 pacientes (98% de la población), representando una reestenosis del 32.8%. Por el contrario la definición NHLBI 2 (lesión superior al 70% en el seguimiento) sólo identificó 104 pacientes (un 56% de la población), lo que representaría una tasa de reestenosis del 18.6%. Finalmente, la definición 3 (estenosis cercana en un 10% a la estenosis pre-ACTP) identificó 138 pacientes (74% de la población), con una tasa de reestenosis del 24.7%.

El grupo de Serruys et al ⁽¹⁾ utilizó una metodología de análisis cuantitativo con las diferentes definiciones, lo cual permitió establecer que la definición menos sensible era el criterio NHLBI 2 con una tasa de reestenosis a los 4 meses del 3% y la más sensible el criterio NHLBI 4 con una tasa del 30%.

LIMITACIONES DE LA ANGIOGRAFÍA EN LA VALORACIÓN DE LA REESTENOSIS.

Una de las principales dificultades de la angiografía es la valoración en caso de que se haya producido remodelado arterial ya que hasta el 40% del área de la lámina elástica interna puede estar ocupada antes de que se produzca una reducción en la luz arterial detectable por la angiografía. En segundo lugar, cambios en el segmento de referencia adyacente a la zona dilatada pueden conducir a errores en la valoración de zonas de estenosis. La angiografía es incapaz de detectar estos cambios y se puede clasificar como sano un segmento en el que la placa aterosclerótica haya aumentado significativamente.

Esta técnica subestima la enfermedad aterosclerótica ya que solo visualiza el “luminograma”. Esto es particularmente importante en el caso de lesiones complejas en las que el ángulo desde el que se visualizan puede conducir a variaciones importantes de su extensión. En todos los casos la zona de estenosis debe ser valorada al menos en dos proyecciones ortogonales, lo cual no siempre es posible debido a la superposición de ramas u otras estructuras. Además la angiografía posee algunas limitaciones físicas como la invisibilidad de estructuras inferiores a 0.2 mm y la falta de resolución debida a la motilidad arterial. Finalmente el grado de correlación entre distintos observadores suele ser pobre con una gran variabilidad intra e interobservador.

Por estas razones, el análisis cuantitativo digital (QCA) se ha desarrollado como una de las formas más objetivas y estandar de valoración de la angiografía. QCA supone un algoritmo de computadora para ser aplicado a imágenes, altamente reproducible aunque comparte muchas de las limitaciones descritas para la cuantificación visual.

Algunas de las medidas e índices utilizados en la valoración de un segmento vascular sometido a dilatación son: el DLM (diámetro luminal mínimo o el menor diámetro de la zona de estenosis), DR (diámetro de referencia del segmento vascular sano adyacente a la lesión), % estenosis, ganancia aguda (diferencia entre el DLM pre y post angioplastia), pérdida tardía (diferencia entre el DLM inmediato postangioplastia y el DLM en el seguimiento), índice de pérdida (cociente entre ganancia aguda y pérdida tardía), ganancia neta (diferencia entre la ganancia aguda y la pérdida tardía).

METODOS NO INVASIVOS PARA DETECCIÓN DE REESTENOSIS

La estrategia optima para evaluar y estratificar el riesgo de pacientes tras angioplastia coronaria es aún controvertida. La mayoría está de acuerdo en que aquellos pacientes que presentan angina típica o angor inestable deben ser sometidos a nueva valoración angiográfica, sin embargo la actitud no está tan clara en aquellos con síntomas atípicos o asintomáticos. Del mismo modo el valor de una revascularización repetida en pacientes con reestenosis silente no es bien conocido. Datos recientes del estudio ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) ⁽¹⁵⁾ que incluye 558 pacientes, sugieren que la revascularización puede mejorar el pronóstico de pacientes con isquemia inducida por el ejercicio o pruebas de estrés farmacológico con una mortalidad inferior a los pacientes que reciben tratamiento farmacológico guiado por síntomas. Aunque este estudio no valora la reestenosis , sugiere que durante un periodo de dos años , la revascularización aún en ausencia de síntomas mejora el pronóstico.

PRUEBA DE ESFUERZO

La utilización de la ergometría par la detección de isquemia tras angioplastia coronaria tiene varias limitaciones. En primer lugar algunos de los estudios en base a los cuales se asienta su valor predictivo de reestenosis tiene un seguimiento angiografico incompleto lo que puede conllevar sesgo en la valoración. En segundo lugar los resultados pueden verse afectados por la medicación concomitante o la presencia de aterosclerosis en otros territorios , hecho particularmente importante en casos de revascularización incompleta.

La prueba de esfuerzo suele realizarse antes del alta , aunque se han descrito casos de oclusión aguda sobre todo en pacientes con disección o un procedimiento complejo por lo que muchos desaconsejan la realización tan temprana de esta prueba, a los 30 días o entre los 2 y 6 meses de seguimiento (tabla 1, ANEXO)

El bajo valor predictivo positivo de los estudios arriba reflejados puede deberse sobre todo a la revascularización incompleta ya que en este grupo de pacientes no existia asociación entre la positividad del test de esfuerzo y la presencia de reestenosis.

En pacientes con revascularización completa el desarrollo de angina o depresión del ST en la ergometría a los seis meses predijo un 83% de probabilidad de reestenosis o una estenosis nueva superior al 70%, comparado con el 26% de riesgo

en pacientes con ergometría negativa. En pacientes con resultado mixto por ejemplo test clínicamente positivo pero eléctricamente negativo o no valorable el valor predictivo positivo es del 76% ⁽¹⁶⁾ . El test no invasivo puede reflejar una revascularización funcionalmente inadecuada a pesar de un buen resultado angiográfico.

Los cambios del segmento ST son menos sensibles que el desarrollo de angina durante el ejercicio para predecir reestenosis. En un grupo de pacientes sometidos a angioplastia, la angina en el test de esfuerzo fue el mejor predictor de reestenosis en el análisis multivariado, seguido de la angina recurrente espontánea ⁽¹⁶⁾ . Usando una combinación de recurrencia de angina e isquemia inducida por el ejercicio , el 47% de los pacientes pueden ser clasificados como de bajo riesgo (<15%) o alto riesgo (> 70%) de reestenosis. Sin embargo hay que tener en cuenta que el 20 % de los pacientes con reestenosis en este estudio no tuvieron angina ni isquemia inducida por el ejercicio.

TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR:

En un metaanálisis de 4 estudios incluyendo 133 pacientes con seguimiento angiografico los valores predictivos positivo y negativo para la angiografía con radioisotopos fue del 46 y 94% respectivamente .

En el caso de la escintigrafía con talio-201 estos valores eran del 63 y 84% respectivamente (tabla 2, ANEXO).Las imágenes de SPECT con talio-201 parecen ser un mejor indicador de reestenosis con valores de 83 y 93 % respectivamente en estudios que comprenden 288 pacientes. Además esta técnica posee mayor sensibilidad y especificidad que la prueba de esfuerzo graduada o la imagen planar. Los resultados han sido similares tanto en estudios de estrés farmacológico como en los de estrés inducido por ejercicio.

El bajo valor predictivo positivo de la escintigrafía con talio realizada precozmente tras la angioplastia puede ser el resultado de los efectos fisiológicos del procedimiento. De 43 pacientes con enfermedad de un solo vaso sometidos con éxito a angioplastia y sin evidencia clinica o angiografica de reestenosis a los 6 u 8 meses, la escintigrafia con talio-201 fue anormal inmediatamente (4 a 18 días) tras el procedimiento en el 28% de los pacientes ⁽¹⁷⁾ . Entre los mecanismos propuestos para su explicación encontramos la vasoconstricción (o empeoramiento de la reserva vasodilatadora) en la porción arterial distal a la zona tratada debido al

trauma local, miocardio hibernado debido a isquemia miocárdica crónica o miocardio aturdido debido a isquemia aguda durante el inflado del balón.

Según un pequeño estudio podrían existir evidencias de que la imagen tomográfica con talio es una mejor opción para la localización del territorio afectado por el vaso reestenótico ⁽¹⁸⁾. En 32 pacientes a los que se realizó escintigrafía con talio a los 6 meses de la angioplastia los valores predictivos positivo y negativo para la imagen tomográfica fue de 80 y 93% respectivamente, comparado con el 62 y 80 % para la imagen planar. En el caso de la tomografía la correlación con el vaso afectado fue del 77% en comparación con el 33 % de los estudios planares.

En conclusión, los estudios de SPECT con talio son los de mayor valor predictivo positivo en la valoración de reestenosis tras angioplastia, sobre todo en pacientes con revascularización completa.

En los casos de reestenosis asintomática trabajos observacionales recientes le confieren un excelente pronóstico en un seguimiento durante 6 años, mientras que otros atribuyen el mismo pronóstico en pacientes asintomáticos con isquemia inducida por el ejercicio que aquellos con isquemia sintomática particularmente en casos de revascularización incompleta. En el estudio ACIP mencionado con anterioridad la isquemia inducida por el ejercicio fue un importante factor pronóstico en casos de revascularización de la arteria descendente anterior proximal, pacientes con revascularización incompleta o enfermedad multivaso con disfunción ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al. Incidence of restenosis after succesful coronary angioplasty: A time related phenomenon. *Circulation* 1988 ;77:361-371.
2. Serruys PW, Foley DP, Kirkeeide RL et al. Restenosis revisited: Insights provided by quantitative coronary angiography (editorial). *Am Heart J* 1993;126:1243-67.
3. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al. Restenosis after succesful percutaneous trasluminal coronary angioplasty : serial angiographic follow up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-623.
4. Holmes DRJ, Vilietstra RE, Smith HC et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.
5. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AHG et al. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty- a 5 year quantitative angiographic study. *Circulation* 1997;96:468-74.
6. Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after succesful percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:792-795.
7. Levine S, Ewels CJ, Rosing DR et al. Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 1985;55:673-676.
8. Pompa JJ, Van den Berg EK, Dehmer GJ. Long term outcome of patients with asymptomatic restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988;62:1298-1299.
9. Bengston JR, Mark DB, Honan MB et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *AM J Cardiol* 1990;65:28-34.
10. Vetrovec G, DiSciascio G, Hugo R et al. Comparative clinical and angiographic findings in patients with symptomatic and asymptomatic restenosis following angioplasty (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:59A.
11. Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1402-1409.

12. Mata LA, Bosch X, David PR et al. Clinical and angiographic assessment 6 months after double-vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1239-1244.
13. Kovac JD, Brack MJ, Harley A et al. Longer-term clinical outcome in patients presenting with asymptomatic restenosis at 4 month trial angiography (abstract). *Circulation* 1995;92:I-347.
14. Laarman G, Luijten HE, van Zeyl LG et al. Assessment of "silent" restenosis and long term follow-up after successful angioplasty in single-vessel coronary artery disease: the value of quantitative exercise electrocardiography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:578-585.
15. Pepine CJ, Sharaf B, Andrews TC et al. Relation Between clinical, angiographic and ischemic findings at baseline and ischemia-related adverse outcomes at 1 year in the asymptomatic cardiac ischemia pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1483-1489.
16. Hlatky MA, Mark DB. Overview of diagnostic test assessment. In Califf RM, Mark DB, Wagner GS (eds). *Acute coronary Care in the thrombolytic era*. Chicago, Year book Medical Publishers, 1988:91-99.
17. Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R et al. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988;77:86-95.
18. Lefkowitz CA, Ross BL, Schwartz I et al. Superiority of tomographic thallium imaging for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1989;13:161A.

FACTORES PREDICTORES DE REESTENOSIS

INTRODUCCIÓN

La capacidad de predecir la probabilidad de reestenosis es tremendamente útil, tanto en la identificación de factores tratable o modificables como en la selección de pacientes que se someten a revascularización percutánea. En este sentido se han estudiado numerosas variable clínicas, anatómicas y relacionadas con el procedimiento de revascularización , pero surgen discrepancias entre distintos estudios principalmente en relación con la selección de pacientes, definición angiográfica de reestenosis , seguimiento incompleto y metodología de análisis.

En general los factores predictores de reestenosis pueden dividirse en tres categorías: relacionados con el paciente, relacionados con la lesión y los relacionados con el procedimiento.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

DIABETES

La diabetes puede afectar a varios procesos que pueden conllevar o contribuir al desarrollo de reestenosis. Entre ellos la disfunción endotelial, el aumento en la secreción de factores de crecimiento , la actividad plaquetaria y alteraciones del sistema fibrinolítico pueden contribuir al remodelado vascular , formación de trombo e hiperplasia intimal. La mayoría de los estudios concluyen que la mayor tasa de reestenosis que aparece en los diabéticos es debida a pérdida luminal tardía ⁽¹⁻³⁾. La diabetes es también un factor de riesgo para la oclusión tardía del vaso, posiblemente debido a una mayor agregabilidad plaquetaria y formación de trombos.

Múltiples estudios han intentado extrapolar el mecanismo primario de reestenosis en base a la respuesta a ciertos dispositivos utilizados en revascularización. En el estudio CAVEAT-I se observaba una mayor tasa de reestenosis en enfermos diabéticos que fueron randomizados a aterectomía pero no en los sometidos a

angioplastia. Esto implicaba que la proliferación intimal podría ser más importante en la aterectomía, lo cual puede exacerbarse con la diabetes.

Carroza y colaboradores encontraron una mayor incidencia de reestenosis tras angioplastia con stent en pacientes diabéticos debido a una mayor pérdida tardía. Estudios de ultrasonido intravascular han mostrado que el mecanismo principal de reestenosis en diabéticos tanto en lesiones con stent como tras dilatación con balón es un aumento significativo de la hiperplasia intimal.

ANGINA INESTABLE

Cuando la disrupción de la placa provoca una situación de angina inestable, la respuesta vascular a otra agresión como la dilatación con balón puede verse amplificada. La formación aguda o crónica del trombo promueve el proceso de estrechamiento luminal a través de la acción de mitógenos como el PDGF, FGF favoreciendo la proliferación celular y el engrosamiento neointimal. Por ello la inestabilidad de la angina puede ser un marcador de mayor riesgo de reestenosis. De hecho, cuando se define la angina inestable como de inicio (menos de dos meses de evolución) o de reciente comienzo (en un periodo de 6 meses), o como aumento en frecuencia y severidad de los síntomas, el riesgo relativo de reestenosis es 1.2 a 1.7 veces superior que en pacientes con síntomas crónicos estables⁽⁴⁻⁸⁾.

HIPERLIPEMIA

El efecto de los lípidos en la reestenosis aún es controvertido. En el estudio de Violaris que incluyó 3336 lesiones en 2573 pacientes no se encontró asociación entre los niveles de colesterol sérico o algunas de sus fracciones y la incidencia de reestenosis angiográfica⁽⁹⁾. Del mismo modo medidas para reducir los niveles de colesterol particularmente LDL-c no han resultado en una disminución de la reestenosis.

Recientemente el interés ha surgido en torno a la lipoproteína (a) y sus efectos en la formación del trombo, proliferación de músculo liso, metabolismo lipídico e interacción con el sistema fibrinolítico que podrían jugar algún papel en la reestenosis; sin embargo los estudios realizados al respecto no han mostrado resultados satisfactorios⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

REESTENOSIS Y SISTEMA FIBRINOLITICO

Varios estudios han investigado la relación entre reestenosis y algunos aspectos del sistema fibrinolítico. Uno de estos estudios encontró un aumento en los niveles de PAI-1 tras la angioplastia en pacientes con reestenosis y un descenso en aquellos sin reestenosis ⁽¹⁵⁾ . En un pequeño estudio los pacientes con reestenosis presentaban mayores niveles de factores procoagulantes y disminución de la respuesta fibrinolítica ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ .

FACTORES RELACIONADOS CON LA LESION Y EL VASO AFECTADO.

El mayor registro de datos acerca de la morfología de las lesiones y su efecto en la reestenosis nos lo proporciona el ensayo M-HEART (Multi Hospital Eastern Atlantic Reestenosis Trial) ⁽¹⁸⁾ . En él se hallaron cinco factores (diámetro de referencia, localización de estenosis, medidas basales de estenosis, medidas postangioplastia y longitud de la lesión) como predictores independientes de reestenosis en el análisis multivariado. Estudiando estos factores en combinación con el seguimiento angiográfico podríamos estratificar las lesiones en bajo-intermedio o alto riesgo de reestenosis.

DIÁMETRO DEL VASO

Foley y Serruys recopilaron los datos de cuatro grandes estudios en los que se valora la relación entre el diámetro del vaso y la reestenosis. Se incluyeron 3736 lesiones en 3072 pacientes. Tras ajustar los resultados evitando el factor de confusión de un diámetro mayor con mayor ganancia aguda en vasos de mayor diámetro, el mayor diámetro del vaso fue un factor independiente en el análisis multivariado de un mayor DLM en el seguimiento y una menor pérdida luminal tardía (es decir, menor reestenosis) ⁽¹⁹⁾ .

Según un trabajo de Weintraub y colaboradores la odds ratio para reestenosis es de 0.85 por cada mm de incremento en el diámetro mínimo de la arteria.

Estos resultados también se han referido en estudios con otros dispositivos. En un metanálisis de los estudios BENESTENT y STRESS aparece una relación directa entre el diámetro del vaso y la reestenosis de forma que las lesiones en vasos de más de 3 mm tratados con stent o balón tienen menor tasa de reestenosis que los

vasos inferiores a 3 mm. La tasa de reestenosis fue menor en el grupo de stent sólo en vasos de 2.6 a 3.4 mm. En vasos de más de 3.4 mm la tasa de reestenosis fueron menores en el grupo de stent pero sin diferencias significativas (22% vs 30%). La tasa de reestenosis no fue diferente entre los distintos dispositivos en vasos inferiores a 2.6 mm ⁽²⁰⁾ .

LOCALIZACIÓN DE LA ESTENOSIS

Existen grandes estudios con seguimiento angiografico que atribuyen una mayor probabilidad de reestenosis en lesiones de **arteria descendente anterior**. En un metaanálisis de Foley incluyendo cuatro grandes estudios describe que esta localización se asociaba de forma independiente a un menor DLM y una mayor pérdida luminal tardía en el seguimiento ⁽¹⁹⁾. Del mismo modo Weintraub en un análisis de 11337 pacientes encuentran un mayor riesgo de reestenosis independientemente de otros factores en las lesiones de arteria descendente anterior (odds ratio de 1.3). La causa o mecanismo específico por el cual existe este incremento de reestenosis en esta localización no está aclarado.

La influencia de nuevas técnicas o nuevos dispositivos de revascularización percutánea varía según los estudios. En el CAVEAT-I , los pacientes con lesiones en la arteria descendente anterior proximal presentan menor tasa de reestenosis con aterectomía comparado con la dilatación con balón (51 vs 63%), sin embargo en el estudio CCAT (Canadian Coronary Atherectomy Trial) no hubo diferencias entre ambas técnicas (46 vs 43%). En el caso de los stents los datos son limitados .

Los **injertos de vena safena** también ofrecen una mayor tasa de reestenosis que los vasos nativos (50 % vs 70%) ^(18,21-22) . La localización de la estenosis en la zona proximal o en la anastomosis con el vaso nativo tambien predispone a una mayor reestenosis ⁽²³⁻²⁴⁾ . Con respecto a los nuevos dispositivos, sólo los stents han demostrado una reducción en la reestenosis en comparación con la angioplastia con balón.

Los estudios confieren una mayor probabilidad de reestenosis en **lesiones ostiales o proximales así como en bifurcación**.

GRADO BASAL DE ESTENOSIS

El grado de estenosis previo a la intervencion ha sido considerado un potente predictor de reestenosis en casi todos los grandes estudios clinicos. En el trabajo de

Hirshfeld y colaboradores la tasa de reestenosis aumentaba de un 25 a un 40% si la estenosis previa era superior a 73% .El análisis cuantitativo (QCA) en el estudio CARPORT (Coronary Artery Restenosis Prevention on repeated Thromboxane Antagonism) tambien señaló una correlación directa entre el diámetro luminal mínimo y la pérdida tardía ⁽²⁵⁾ .

OCLUSION COMPLETA CRÓNICA

La angioplastia en oclusiones crónicas (aproximadamente 10%) de todas las intervenciones posee no sólo una baja tasa de éxito (50-75%) sino además una mayor tasa de reestenosis (47% vs 27%) sobre todo en oclusiones de mayor duración ⁽²⁶⁻²⁹⁾ .

En estos casos la detección de reestenosis guiada por síntomas puede ser inexacta; en un estudio sólo el 25% de los pacientes tuvieron angina recurrente mientras que la restenosis sucedió en el 75%. Los datos de estudios recientes han variado pero a pesar de ello la tasa de reestenosis parece situarse entre un 45% y un 60% ^(26,30-31) .

Los predictores de reestenosis en oclusiones crónicas son similares a los de otras lesiones, con el añadido de la duración de la oclusion y más dilataciones y mayor presión de dilatación usada en los balones ⁽³⁰⁾ . El trabajo de Ellis y colaboradores aportan una tasa de reestenosis de 41,66 y 77% a los 6,12 y 24 meses respectivamente ⁽³²⁾ . El uso de stent no parece reducir la tasa de reestenosis a pesar de un resultado inicial mas favorable ⁽³³⁾ .

LONGITUD DE LA LESION

Las lesiones de mayor longitud se han asociado con mayor reestenosis en grandes estudios propectivos de varios dispositivos ^(18,8,23) . Bourassa y colaboradores describieron que las lesiones mayores de 10 mm eran factor independiente asociado con una mayor incidencia de reestenosis (de un 38% a 52%); esto sucede aún con el uso de stents, Hamasaki y colaboradores observaron un aumento en la tasa de restenosis de un 20 a un 31% para lesiones superiores a 15 mm. Finalmente Yokoi y colaboradores estudiando numerosos tipos de stents para lesiones superiores de 20 mm observaron tasas de reestenosis de un 35 a un 56%.

ESTENOSIS RESIDUAL TRAS LA INTERVENCIÓN

La estenosis residual o DLM (diámetro luminal mínimo) tras la intervención, al igual que el grado basal de estenosis, es un factor importante que se correlaciona con la reestenosis ^(8,34,18) . En el estudio M-HEART, una estenosis residual superior a 21% fue factor predictivo independiente de reestenosis tras ACTP con balón. Bourassa y cols demostraron que la tasa de reestenosis aumentaba de un 28% a un 40% cuando la estenosis residual era superior a 30% ⁽⁸⁾ .

El uso de otras técnicas de diagnóstico como la ecografía intracoronaria para la evaluación del resultado tras angioplastia también puede ser útil. En un estudio de 360 pacientes , el estrechamiento transversal residual fue el factor predictivo más importante de reestenosis ,por encima de los factores de riesgo clínicos y angiográficos tradicionales ⁽³⁵⁾ . Entre 236 sujetos en que se colocó una endoprótesis vascular , Hong y cols ⁽³⁶⁾ demostraron que el área transversal luminal (ATL) estimada por ecografía intravascular era factor predictivo independiente de reestenosis angiográfica (55% en $ATL < 5\text{ mm}^2$, 27% en ATL entre $5-7\text{ mm}^2$, 10.5% en ATL entre $7-9\text{ mm}^2$ y 11.4 en $ATL > 9\text{ mm}^2$, $p = 0.001$). Moussa y cols ⁽³⁷⁾ ,tras un seguimiento clínico de 425 pacientes en los que se había implantado un stent guiado por eco intravascular, establecieron que un ATL mínima final del 55% o más del ATL del vaso de referencia , además de un ATL absoluta de 9 mm^2 o más era un factor predictivo independiente de ausencia de reestenosis. En el estudio RESIST (Restenosis After IVUS-Guided Stenting) se distribuyó de forma aleatoria a 155 pacientes para implantarles una endoprótesis mediante control con ECOIV (ecografía intravascular) o de forma tradicional ⁽³⁸⁾ . Se demostró una reducción absoluta del 6% de las reestenosis (22.5% para control con ECOIV, 28,8 % para colocación tradicional; $p = 0.25$) aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Estos estudios apoyan la idea de maximizar la ganancia aguda en todas las intervenciones coronarias y Kuntz y cols acuñaron el fenómeno conocido como “mejor cuanto más grande” que podía aplicarse a cualquier procedimiento independientemente del dispositivo utilizado. Sin embargo Foley y cols ⁽³⁹⁾ demostraron diferencias en el índice de pérdida tardía en función de los dispositivos, de forma que los procedimientos de dilatación (balón, stent) tienen tasas más favorables que los dispositivos reductores de volumen (aterectomía). No obstante, durante la práctica clínica diaria, el diámetro del vaso y el diámetro luminal tras la intervención son parámetros prácticos para calcular el riesgo de reestenosis.

RESERVA DE FLUJO CORONARIO (RFC) Y RESERVA DE FLUJO FRACCIONAL.

Las medidas fisiológicas también pueden utilizarse para correlacionarlas con el riesgo de reestenosis tras la intervención. Diferente a la reserva de flujo coronario, la reserva fraccional de flujo es independiente de la presión, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y el estado de la microcirculación ⁽⁴⁰⁾ y refleja tanto el flujo sanguíneo anterogrado como el colateral ⁽⁴¹⁾. Se ha publicado que una reserva fraccional de flujo (RFF) mayor de 0,94 consigue una concordancia del 91% con la ECOIV en la identificación de una aposición y despliegue óptimos de la endoprotesis ⁽⁴²⁾. Bech y cols ⁽⁴³⁾ describieron que la RFF postangioplastia mayor de 0,90 se correlacionaba con una tasa de RLD (revascularización de lesión diana) del 12%, a los 6 y 12 meses y del 15% a los 24 meses en comparación con una RFF de 0,90 o menor que correspondía con una tasa de RLD del 24%, 28% y 30% durante los mismos intervalos.

En el estudio DEBATE I (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe) ⁽⁴⁴⁾, una RFC mayor de 2,5 unida a un 35% o menos de diámetro residual de la estenosis tras angioplastia con balón, identificó un 16% de reestenosis angiográfica y una frecuencia de RLD a los 6 meses del 16%, en comparación con un 34% de reestenosis angiográfica y un 41 % de RLD en quienes no cumplieron los criterios. No obstante utilizando el mismo criterio de evaluación el estudio DEBATE II ⁽⁴⁵⁾ con 620 pacientes describió que la angioplastia provisional guiada mediante determinaciones de RFC y angiografía era más costosa y no suponía ningún beneficio clínico con respecto a la colocación de endoprotesis primarias. El estudio DESTINI (Doppler endpoint stenting International Investigation) llegó a la conclusión similar con 735 pacientes ⁽⁴⁶⁾. La preferencia del profesional intervencionista y la mejora de la tecnología de las endoprotesis han limitado la utilidad de la determinación fisiológica en la práctica diaria.

TIPO DE ENDOPROTESIS

Entre 4510 pacientes a los que se realizó una angioplastia coronaria, Kastrati y cols ⁽⁴⁷⁾ publicaron que el diseño de la endoprotesis era el segundo factor predictivo más importante, tras el diámetro del vaso, de reestenosis angiográfica. En un estudio aleatorizado, Baim y colaboradores ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾ describieron que las endoprótesis de segunda generación conllevaban una frecuencia significativamente menor de

reestenosis angiográfica que las de primera generación (16%-19% frente a 22%), pero los resultados clínicos no fueron diferentes. Además las endoprotesis tubulares encajadas obtuvieron un mejor resultado tras la intervención y una mayor permeabilidad durante el seguimiento que las endoprotesis helicoidales ⁽⁵⁰⁾. De forma reciente Kastrati y cols ⁽⁵¹⁾ sugirieron que las endoprótesis recubiertas con oro tenían una mayor radiopacidad que las no recubiertas pero con una mayor reestenosis al cabo de un año. Las endoprótesis recubiertas de fármacos antiproliferativos (sirolimus, paclitaxel) se muestran prometedoras en la anulación de la hiperplasia intimal en los ensayos clínicos iniciales y se están evaluando sus resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine GN, Jacobs AK, Keeler GP et al. Impact of diabetes mellitus on percutaneous revascularization (CAVEAT-I). *Am J Cardiol* 1997;79:748-755.
2. Van Belle E, Bauters C, Hubert E et al. Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-1460.
3. Carrozza JP, Kruntz RE, Fishman RF et al. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:344-349.
4. Holmes DRJ, Vilietstra RE, Smith HC et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.
5. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986;73:710-717.
6. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty: CARPORT and MERCATOR study group. *Am J Cardiol* 1993;72:14-20.
7. Rupprecht HJ, Brennecke R, Bernhard G et al. Analysis of risk factors for restenosis after PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:151-159.
8. Bourassa MG, Lesperance J, Eastwood C et al. Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:368-376.
9. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty: a quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 1994;90:2267-79.
10. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR et al. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995;91:1403-1409.

11. Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T et al. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of lipoprotein(a). *Am Heart J* 1995;130:1168-1173.
12. Miyata M, Biro S, Arima S et al. High serum concentration of lipoprotein(a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Japanese patients with single-vessel disease. *Am Heart J* 1996;132:269-273.
13. Cooke T, Sheahan R, Foley D et al. Lipoprotein(a) in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:1593-98.
14. Wehinger A, Walter H, Zitzmann E et al. Influence of hyperlipidemia on restenosis after coronary artery stent implantation (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997;29:47A.
15. Huber K, Jorg M, Probst P et al. A decrease in plasminogen activator inhibitor-1 activity after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with a significantly reduced risk for coronary restenosis. *Thromb Haemost* 1992;67:209-213.
16. Montalescot G, Ankri A, Vicaute E et al. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995;92:31-38.
17. Ishiwata S, Tukada T, Nakanishi S et al. Postangioplasty restenosis: platelet activation and the coagulation-fibrinolysis system as possible factors in the pathogenesis of restenosis. *Am Heart J* 1997;133:387-92.
18. Hirshfeld J, Schwartz JS, Jugo R et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-56.
19. Foley DP, Melkert R, Serruys PW et al. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome. *Circulation* 1994;90:1239-1251.
20. Azar Aj, Detre K, Goldberg S et al. A meta-analysis on the clinical and angiographic outcomes of stents vs PTCA in the different coronary vessel sizes in the BENESTENT-1 and STRESS 1 / 2 trials (abstract). *Circulation* 1995;92:I-475.
21. de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP et al. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1539-1549.

22. Webb JG, Myler RK, Shaw RE et al. Coronary angioplasty after coronary bypass surgery: Initial results and late outcome in 422 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:812-20.
23. Plakto WP, Hollman J, Whitlow PL et al. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis; long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1645-1650.
24. Block PC, Cowley MJ, Kaltenbach M et al. Percutaneous angioplasty of stenoses of bypass grafts or of bypass graft anastomotic sites. *Am J Cardiol* 1984;53:666-68.
25. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J et al. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A study of clinical, procedural and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) study group. *Circulation* 1993;88:975-985.
26. DiSciascio G, Vertrovec GW, Cowley MJ et al. Early and late outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty for subacute and chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 1986;111:833-839.
27. Meier B. Total coronary occlusion: A different animal. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:50B-57B.
28. Puma JA, Sketch MH, Tchong JE et al. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: An overview. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1-11.
29. Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF et al. Initial and long term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 1992;85:1003-1011.
30. Clark DA, Wexman MP, Murphy MC. Factors predicting recurrence in patients who have had angioplasty of totally occluded vessels (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1986;7:20 A.
31. Melchior JP, Meier B, Urban P et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1987;59:535-538.
32. Ellis SG, Shaw RE, King SB et al. Restenosis after excellent angiographic angioplasty result for chronic total coronary artery occlusion-implications for newer percutaneous revascularization devices. *Am J Cardiol* 1989;64:667-668.

33. Elezi S, Schühlen H, Hausleiter J et al. Six-month angiographic follow-up after stenting of chronic total coronary occlusions (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997;29:16A.
34. Kastrati a, Schomig A ,Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-1436.
35. Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1678-1687.
36. Hong MK, Park SW, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasonic predictors of angiographic restenosis after long coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000;85:441-5.
37. Moussa I, Moses J, Di Mario C et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999;83:1012-1017.
38. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies- with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. Restenosis after IVUS guided stenting. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:320-328.
39. Foley DP, Melkert R, Umans VA et al. Differences in restenosis propensity of devices for transluminal coronary intervention: A quantitative angiographic comparison of balloon angioplasty, directional atherectomy, stent implantation and excimer laser angioplasty. CARPORT, MERCATOR, MARCATOR, PARK and BENESTENT Trial Groups. *Eur Heart J* 1995;16:1331-1346.
40. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-1849.
41. Kern MJ. Coronary physiology revisited: Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101:1344-1351.
42. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH et al. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999;99:1015-1021.
43. Bech GJ, Pijls NH, de Bruyne B et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999;99:883-888.

44. Serruys PW, Di Mario C, Piek J et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long term outcomes of coronary balloon angioplasty: The DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997;96:3369-77.
45. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000;102:2930-2937.
46. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint Stenting International Investigation). *Circulation* 2000;102:2938-44.
47. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87:34-39.
48. Baim DS, Cutlip DE, Midei M et al. Final Results of a randomized trial comparing the Multilink stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries *Am J Cardiol* 2001;87:157-162.
49. Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD et al. Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2001;87:152-156.
50. Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000;102:1364-68.
51. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: Results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-2483.

REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA CON STENT: PREVENCIÓN Y FORMAS DE TRATAMIENTO

FÁRMACOS EN LA PREVENCIÓN DE REESTENOSIS

Tras considerar todos los factores de riesgo relacionados con el paciente, morfología de la lesión y procedimiento, la estrategia terapéutica inicial en la reestenosis comienza con una selección cuidadosa del caso y de la indicación de revascularización y las medidas preventivas para evitarla. Como se ha expuesto con anterioridad los factores que han demostrado una asociación reproducible con reestenosis tras angioplastia son la diabetes, angina inestable, lesiones en injerto de vena safena, enfermedad de ostium coronarios, lesiones de mayor longitud, vasos de menor diámetro y la gravedad de estenosis previa y posterior a la intervención. Con el uso de stents, cuatro de los factores anteriores siguen siendo predictivos: diabetes, tamaño vascular pequeño, longitud acentuada de la endoprótesis y DLM posterior a la intervención. Los síndromes coronarios inestables también pueden seguir siendo predictivos.

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en los últimos años, muchos de los fármacos que en estudios experimentales tenían una eficacia demostrada no han conseguido reducir de forma convincente las tasas de reestenosis angiográfica en los ensayos clínicos.

FORMAS DE TRATAMIENTO DIRIGIDAS A LA FORMACIÓN DEL TROMBO.

1.- Fármacos *antiagregantes*:

La función plaquetaria (adherencia, agregación y liberación de factores vasoactivos, mitógenos y quimiotácticos) es esencial en la formación del trombo y en la respuesta vascular a la lesión, por ello constituye un objetivo lógico para reducir la reestenosis.

En la Antiplatelet Trialist Collaboration se analizaron los datos de 800 pacientes, los cuales demostraron que el tratamiento antiagregante (ácido acetil salicílico y dipiridamol) reducía la producción de reestenosis en un 4% ($p=0,02$) ⁽¹⁾.

Los estudios iniciales en pacientes sometidos a ACTP simple mostraron que el AAS reduce eficazmente la incidencia de complicaciones agudas y subagudas ⁽²⁾, por ello se ha convertido en el tratamiento antitrombótico de elección tras intervenciones coronarias percutáneas. Al bloquear de forma irreversible la vía de la ciclooxigenasa, el ácido acetil salicílico evita la activación plaquetaria mediada por el tromboxano A₂ ⁽³⁾. A pesar de ello, sólo los agonistas plaquetarios débiles emplean esta vía, por lo que su eficacia antiagregante es limitada y no resulta suficiente para inhibir adecuadamente la intensa activación plaquetaria provocada por las endoprotesis coronarias. Esto hace que sean necesarios otros fármacos como las tienopiridinas que complementen el efecto antiagregante del AAS.

Ensayos clínicos sobre el tratamiento antiagregante doble tras colocación de endoprótesis coronarias.

El estudio ISAR (Intracoronary Stenting and Antitrombotic Regimen) ⁽⁴⁾ fue el primero en demostrar la eficacia del tratamiento doble con ticlopidina y AAS en la prevención de la trombosis subaguda de la endoprotesis, con lo que disminuía considerablemente el riesgo de acontecimientos cardíacos adversos en comparación con la anticoagulación. Además se comprobó que disminuía la incidencia excesiva de complicaciones hemorrágicas y vasculares periféricas.

En el estudio ISAR participaron 517 pacientes consecutivos a los que se había implantado satisfactoriamente una endoprotesis de Palma-Schatz. El estudio constaba esencialmente con una cohorte de pacientes no seleccionados: el 45% debutaron como angina inestable y el 24 % con infarto agudo de miocardio; el 88% de las lesiones eran de tipo B2 o C. Durante 4 semanas se administró ticlopidina o fenprocumarina y todos los pacientes recibieron AAS 100 mg dos veces al día. En los pacientes asignados al tratamiento anticoagulante se continuó la infusión de heparina durante 5-10 días hasta conseguir un nivel estable de anticoagulación oral. El criterio de valoración cardíaco principal (muerte de origen cardíaco, infarto o revascularización del vaso lesionado) durante los 30 días de seguimiento se alcanzó en el 1.6 % de los pacientes que recibieron antiagregación doble y el 6.2% de los asignados a anticoagulación.

Este efecto del tratamiento antiagregante se tradujo en una reducción del riesgo de infarto de miocardio del 82% y de nueva revascularización del 78%, lo que podría atribuirse a una disminución de la tasa de obstrucción del vaso intervenido en el 5.4% de los pacientes anticoagulados frente al 0,8% de los que recibieron tratamiento antiagregante ($p=0,004$). Además el tratamiento antiagregante redujo en un 87% el riesgo de episodios vasculares periféricos, observándose complicaciones hemorrágicas graves sólo en los pacientes anticoagulados (6.5%). El efecto beneficioso derivado de la doble antiagregación fue especialmente patente en los pacientes con infarto agudo de miocardio ⁽⁵⁾ o con otras características de alto riesgo ⁽⁶⁾ . Se mantuvo un seguimiento durante 4 años ⁽⁷⁾ . Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de reestenosis (estenosis > 50% del diámetro) entre ambos protocolos terapéuticos (26,8 % con tratamiento antiagregante frente al 28,9% con anticoagulación) ⁽⁸⁾ .

Algunos estudios posteriores: STARS (Stent Anti-Thrombotic Regimen Study) (9/38), MATTIS (Multicenter Aspirin and Ticlopidin Trial After Intracoronary Stenting) y FANTASTIC (Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidin) ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ han confirmado los resultados del estudio ISAR , aunque en los dos últimos no se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de los acontecimientos cardíacos adversos graves precoces en los pacientes que recibieron tratamiento antiagregante doble, al menos en parte debido al pequeño número de pacientes incluidos.

En el estudio STARS la incidencia de acontecimientos cardíacos adversos graves fue 6 veces mayor en el subgrupo de pacientes asignados a monoterapia con ácido acetil salicílico, en comparación con los tratados con AAS +ticlopidina y 1,5 veces superior a los tratados con anticoagulación. De acuerdo con los estudios de función plaquetaria ⁽¹²⁻¹³⁾ el estudio STARS demostró que la tienopiridina es un componente esencial en el tratamiento antiagregante doble tras implantar una endoprótesis.

Debido al perfil de seguridad más favorable del clopidogrel y a un inicio de acción más rápido tras una dosis de carga elevada, ha existido un gran interés en la sustitución de la ticlopidina por clopidogrel. En tres estudios no aleatorizados se ha comparado 1297 pacientes tratados con clopidogrel y ácido acetilsalicílico frente a un grupo control compuesto por 2594 pacientes tratados con ticlopidina + ácido acetil salicílico ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ . En algunos de estos estudios se emplearon controles históricos ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ o la asignación de tratamiento se dejó a criterio del investigador ⁽¹⁴⁾ . En ninguno de estos ensayos se observó una diferencia significativa entre la ticlopidina y clopidogrel

en las tasas de mortalidad, infarto de miocardio o revascularización del vaso lesionado a los 30 días, aunque las estimaciones puntuales de tasas de episodios fueron favorables a clopidogrel . Además estos estudios no aleatorizados pueden verse sesgados por las diferencias en la selección de pacientes, el diseño de las endoprótesis y la técnica de implante , a pesar que el ajuste estadístico respecto a covariables pertinentes no alteró los resultados globales en uno de los estudios ⁽¹⁴⁾ .

En tres ensayos clínicos aleatorizados se evalúa el empleo de clopidogrel tras la colocación de stent. En el estudio unicéntrico de Müller y colaboradores ⁽¹⁷⁾ se asignaron 345 pacientes a ticlopidina y 355 a clopidogrel; en el estudio unicéntrico TOPPS (Ticlid or Plavix Post-Stent), 522 pacientes a ticlopidina y 494 a clopidogrel ⁽¹⁸⁾ y en el estudio multicéntrico CLASSICS ⁽¹⁹⁾ ,340 pacientes a ticlopidina y 680 a clopidogrel de los cuales la mitad recibió dosis de carga de 300 mg. Ninguno de estos estudios aleatorizados tiene la potencia suficiente para detectar superioridad de clopidogrel frente a ticlopidina, aunque cabe destacar que las estimaciones puntuales de los cocientes de posibilidades de mortalidad, infarto de miocardio y revascularización del vaso lesionado a los 30 días fueron favorables a ticlopidina.

A pesar de estos resultados, el uso de clopidogrel en lugar de ticlopidina está muy extendido en los regímenes de antiagregación tras angioplastia con stent, favorecido por el hecho de que todos los estudios que han comparado ticlopidina con clopidogrel han demostrado un número significativamente menor de efectos colaterales leves en el grupo de clopidogrel, si bien no se detectaron diferencias significativa en cuanto a la incidencia de neutropenia o PTT) ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ .

Cociente de posibilidades

Anticoagulación + ácido acetil salicílico

ISAR

STARS

MATTIS

FANTASTIC

Combinados

Ácido acetilsalicílico en monoterapia

STARS

Hall y cols.

Combinados

Clopidogrel + ácido acetilsalicílico (no aleatorizados)

Moussa y cols.

Prairie consultants

Berger y cols.

Combinados

Clopidogrel+ ácido acetilsalicílico (aleatorizados)

Müller y cols.

CLASSICS

TOPPS

Combinados

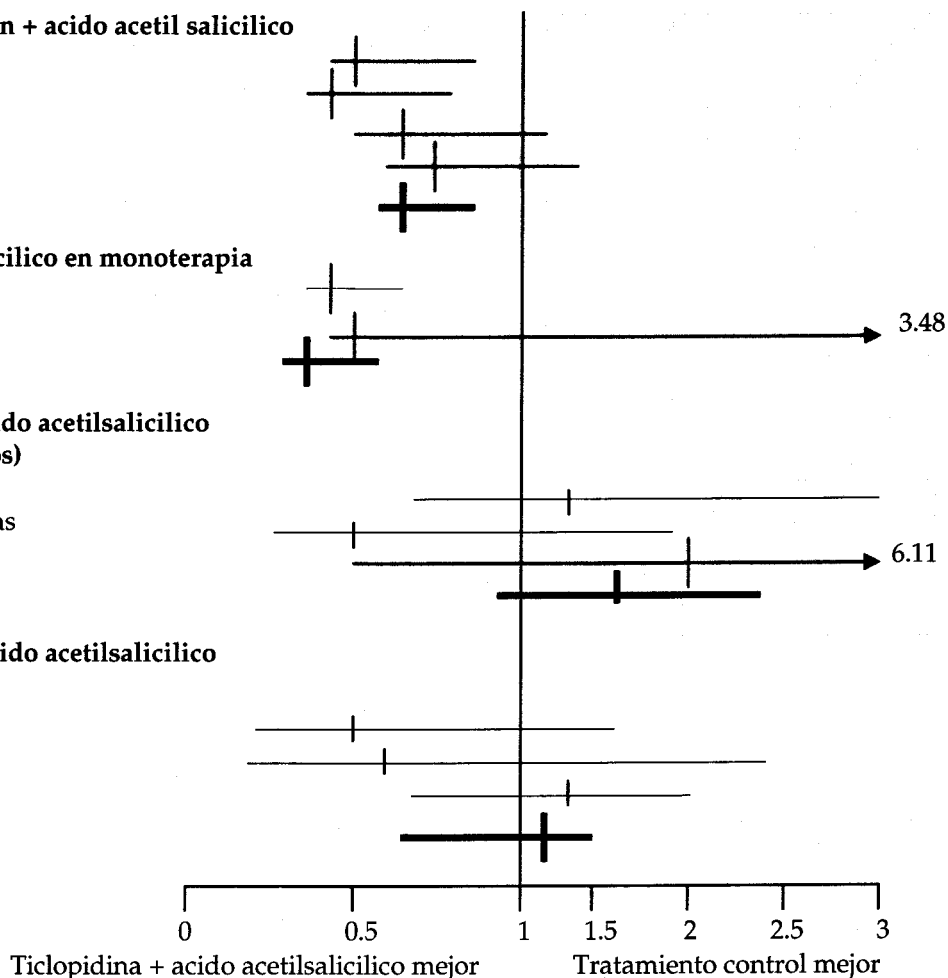


Figura: Cocientes de posibilidades con IC de 95% para la tasa combinada de muerte, infarto y revascularización del vaso lesionado a los 30 días (42 días en el estudio FANTASTIC) tras la implantación de una endoprótesis en varios estudios que comparan el tratamiento antiagregante doble con ácido acetilsalicílico + ticlopidina frente a otros protocolos terapéuticos.

2.- Antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

Este grupo de fármacos bloquean la vía final común de la agregación plaquetaria, la unión del fibrinógeno a la GP II b/III a activada para formar puentes de fibrinógeno interplaquetarios. Los antagonistas II b/III a autorizados para uso clínico son abciximab, tirofiban y eptifibatide, difiriendo los tres en su estructura química, lugares de unión a la GP II b/ III a y farmacodinamia.

Abciximab es el fragmento Fab quimérico humanizado de un anticuerpo monoclonal de ratón ⁽²⁰⁻²³⁾. Reacciona de forma cruzada con la integrina $\alpha v \beta 3$ de células endoteliales y células musculares lisas y con la integrina $\alpha M \beta 2$ (Mac-1) de granulocitos ⁽²⁴⁻²⁵⁾. Abciximab unido a plaquetas persiste en sangre durante muchos

días mientras que la fracción plasmática libre se elimina rápidamente de la circulación.

Tirofiban es un derivado tirosínico no peptídico que bloquea los lugares de unión RGD de la glucoproteína ⁽²⁶⁾.

Eptifibatide es un heptapeptido ciclico que bloquea los lugares de unión KGD. Ambos son inhibidores competitivos. Su efecto sobre la agregación plaquetaria está íntimamente ligado a la concentración plasmática ⁽²⁶⁻²⁹⁾ y, dado que su vida media plasmática es corta, se precisa una infusión continua para obtener una inhibición plaquetaria mantenida.

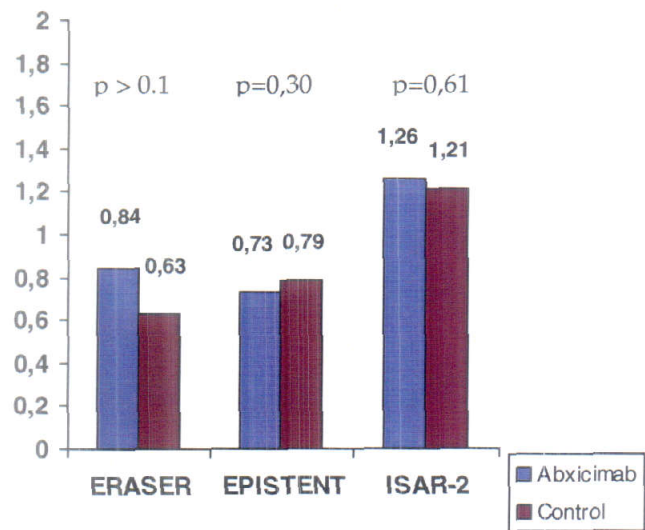
Basándonos en consideraciones mecánicas es esperable que el antagonismo del receptor II b /III a reduzca la reestenosis. En modelos animales, el depósito y la agregación plaquetarias en el lugar de lesión vascular favorece la formación de neointima ⁽³⁰⁻³²⁾ y la gravedad de la trombosis intracoronaria tras la lesión vascular predice el estrechamiento posterior de la luz vascular ⁽³³⁾. Este concepto se ve respaldado por la observación clínica de una asociación entre el polimorfismo PIA de la glicoproteína IIIa plaquetaria y el riesgo de reestenosis angiográfica tras la implantación de endoprótesis coronarias ⁽³⁴⁾. Abciximab podría disminuir la formación de neointima mediante la inhibición no sólo de la GP II b/IIIa, sino también de los receptores de vitronectina y Mac-1 ⁽²⁴⁻²⁵⁾, ya que se sabe que estas integrinas son cruciales en la formación de neointima ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

En el estudio EPIC (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications) el efecto beneficioso de abciximab fue superior a los 6 meses que a los 30 días ⁽³⁸⁻³⁹⁾, lo que se interpretó como que abciximab reduce la tasa de reestenosis ⁽³⁹⁾. Tres estudios han evaluado específicamente el efecto de abciximab en la formación de neointima: ERASER (Evaluation of ReoPro and Stenting to Eliminate Restenosis) ⁽⁴⁰⁾, EPISTENT ⁽⁴¹⁾ e ISAR-2 ⁽⁴²⁾. En ninguno de ellos, abciximab mostró un efecto significativo sobre la reducción tardía de la luz vascular, el parámetro angiográfico que mejor refleja la formación de neointima. En el estudio ERASER ⁽⁴⁰⁾, la ausencia de efectos sobre la formación de neointima se confirmó mediante ecografía intravascular evaluando el volumen de la obstrucción de la endoprótesis durante el seguimiento. Este criterio de valoración no fue significativamente distinto en los pacientes que recibieron abciximab o placebo ($28\% \pm 15\%$ frente al $25\% \pm 14\%$). Además en ninguno de los tres estudios la incidencia

de reestenosis angiografica en la endoprotesis fue significativamente diferente entre los grupos de abciximab y control.

Solamente en el subgrupo de pacientes diabéticos del estudio EPISTENT se detectó una reducción importante y estadísticamente significativa de la tasa a los 6 meses de resvascularización del vaso lesionado mediante el uso de abciximab en comparación con placebo ⁽⁴³⁾. Este hecho indica que abciximab tiene un cierto efecto sobre la formación de neointima en los pacientes diabéticos, aunque no es una prueba definitiva ⁽⁴⁴⁾.

Reducción tardía de la luz vascular (mm)



Incidencia de reestenosis (%)

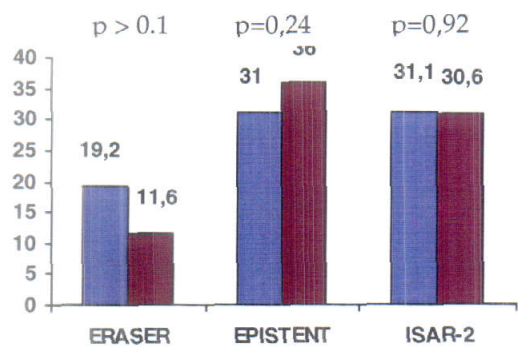


Figura: Reducción tardía de la luz vascular e incidencia de reestenosis (diámetro de estenosis \geq 50%) tras la implantación de endoprótesis en pacientes con o sin tratamiento con abciximab. En el estudio ERASER los dos grupos de abciximab (infusión de 12 y 24 horas) están combinados.

3.- Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y podría estimular a los genes asociados a la PDGF, el TGF- β y la trombospodina ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾; por ello los fármacos inhibidores de la ECA se han considerado vasodilatadores así como fármacos antiproliferativos dirigidos contra la reestenosis. Dos estudios aleatorizados extensos, MARCATOR ⁽⁴⁷⁾ y MERCATOR (Multicenter European Research Trial UIT Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis) ⁽⁴⁸⁾ no pudieron demostrar una reducción en la incidencia de reestenosis tras el tratamiento con cilazapril. De igual forma, el uso de fosinopril no conllevó una disminución significativa de la reestenosis ⁽⁴⁹⁾. Entre 91 pacientes con un genotipo ECA D/D y que recibieron de forma aleatoria quinapril o placebo, el primero no redujo la reestenosis angiográfica tras la colocación de una endoprótesis ⁽⁵⁰⁾. Cabe destacar que el efecto beneficioso de los IECA demostrado en estudios animales requirió una dosis mucho mayor que no fue tolerada en humanos por hipotensión sistémica ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

4.- Fármacos hipolipemiantes.

Las estatinas, además de reducir los lípidos, presentan efectos favorables sobre la adherencia plaquetaria ⁽⁵¹⁾, la trombosis ⁽⁵²⁻⁵³⁾, la función endotelial ⁽⁵⁴⁾, la estabilidad de la placa y la inflamación ⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾. En un registro no aleatorizado de 5052 pacientes a los que se realizó una ACTP programada en la Cliveland Clinic Foundation, el tratamiento previo con estatinas no se asoció a una reducción de la revascularización del vaso diana a los 6 meses (13,7 % con estatinas, 11.8% sin ellas; $p=0.08$). Las estatinas se han valorado como posible tratamiento contra la reestenosis en estudios sobre ACTP y endoprótesis coronarias. El estudio PREDICT ⁽⁶⁰⁾ y el Lovastatin Restenosis Trial Study ⁽⁶¹⁾ fueron estudios angiográficos y ninguno de ellos demostró una reducción de la reestenosis angiográfica a los 6 meses de una angioplastia con balón mediante el tratamiento con estatinas, a pesar de que disminuyera espectacularmente el colesterol LDL en ambos. El estudio más reciente FLARE ⁽⁶²⁾ tampoco detectó una reducción significativa de la reestenosis en comparación con placebo (28% frente al 31%, respectivamente; $p=0.42$). Se observó una disminución del criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio con fluvastatina (1.4% frente al 4%; $p=0.025$), aunque este análisis no se especificó previamente. Los estudios prospectivos sobre el efecto frente a la reestenosis de la reducción de lípidos son limitados. Un estudio retrospectivo

reciente señaló el posible efecto beneficioso de las estatinas sobre la reestenosis dentro de endoprotesis ⁽⁶³⁾ y los portadores del alelo PIA2 ⁽⁶⁴⁾ . En el estudio sobre endoprotesis más actual, TARGET ⁽⁶⁵⁾ , los sujetos tratados con y sin estatinas presentaron una tasa de revascularización del vaso diana a los 6 meses del 9.1% y el 8.2% ($p=0.30$), respectivamente.

STENT LIBERADORES DE DROGAS.

1.- Stents recubiertos de sirolimus (rapamicina):

La rapamicina es un antibiótico macrólido empleado como potente inmunosupresor en la profilaxis de rechazo en trasplante renal. Al unirse a un receptor citosólico, la proteína de unión FK506 (FKBP12) aumenta las concentraciones del inhibidor de cinasa dependiente de la ciclina celular p27kipl e inhibe la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, un regulador crítico de la proliferación de la célula muscular lisa vascular ⁽⁶⁶⁾ .Este fármaco inhibe así la proliferación y la migración de la célula muscular lisa al detener el ciclo celular en la transición G1-S ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ .Numerosos estudios con angiografía cuantitativa y ecografía intravascular han demostrado que las endoprotesis que liberan sirolimus anulan prácticamente la hiperplasia de la neointima y la revascularización del vaso diana al cabo de 4-6 meses de seguimiento ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾ . Estas observaciones han llevado a realizar estudios a gran escala en Europa y Estados Unidos. En el estudio RAVEL (Rapamicin BK Velocity Stent) se distribuyó aleatoriamente a 238 pacientes a los que se implantó stent recubierto de fármaco o stent convencional ⁽⁷¹⁾ .El DLM a los 9 meses dentro de las endoprotesis recubiertas de rapamicina no se modificó prácticamente en este estudio (es decir, pérdida tardía =0%). La reducción de la hiperplasia de la neointima se traduce en una tasa de revascularización del vaso diana del 0% en los que recibieron rapamicina en comparación con el 22% en el grupo control ($p<0,0001$) ⁽⁷²⁻⁷³⁾ . La supervivencia global sin eventos a los 9 meses fue del 97% en el grupo de sirolimus y del 72% en el grupo control ($p<0,0001$). En el seguimiento clínico a dos años del estudio RAVEL hubo un mayor número de muertes no cardíacas en el grupo de rapamicina aunque no fue estadísticamente significativo (5% vs 2.5%), y la necesidad de revascularización del vaso tratado fue del 2.5% en el grupo de rapamicina y del 13.6% en el grupo control ($p=0,002$), con una supervivencia libre de eventos a los dos años del 90% en el grupo tratado con rapamicina y del 80,5% en el grupo control ($p=0,045$). Por otra parte, no hubo

trombosis tardía. Por tanto, los excelentes resultados del stent recubierto con rapamicina se mantienen a los 2 años de seguimiento.

El estudio RAVEL se realizó en lesiones favorables desde el punto de vista angiográfico, que pudieran cubrirse con un stent de 18 mm de longitud. La longitud media de las lesiones tratadas fue de 9,4 mm y sólo incluyó un 16% de pacientes diabéticos. Esto difiere de la práctica clínica habitual por lo que surgieron nuevos estudios como el SIRIUS y New-SIRIUS para valorar el comportamiento de estas endoprotesis en lesiones más complejas.

El estudio SIRIUS⁽⁷⁴⁻⁷⁵⁾ incluyó a 1101 pacientes aleatorizados a stent BX convencional o recubierto de rapamicina. En este estudio se incluyeron lesiones de hasta 30 mm (longitud media de 14 mm), y se utilizaron 1,4 stents por paciente. El 24.6 % de los pacientes incluidos eran diabéticos. A los 9 meses hubo una tasa de reestenosis intraestent del 3,2 % en el grupo de rapamicina y de 35,4 % en el grupo control. La tasa de reestenosis del segmento tratado se incrementó hasta el 8.9% en el grupo de rapamicina (36.3% en el grupo control; $p < 0.001$) debido a una reestenosis del 5,9% en el borde proximal del stent (8.1% en el grupo control; $p = ns$). El objetivo final de muerte ,infarto y revascularización del vaso tratado fue del 8.6% en el grupo de rapamicina y del 21% en el grupo control ($p < 0.001$). En un seguimiento clínico a 12 meses, el beneficio continúa siendo significativo (9.8 frente a 24.8% $p < 0,001$).

Este estudio puso de manifiesto el anormal porcentaje de reestenosis en el borde proximal del stent que contribuía notablemente a incrementar la reestenosis global en el grupo de rapamicina. Esto se ha atribuido a defectos en la técnica (lesiones con el balón en el borde proximal) o a defectos en la impregnación con rapamicina en dicha localización.

El estudio New-Sirius⁽⁷⁶⁾ es el resultado de unir los datos de dos estudios, el E-SIRIUS ,realizado en Europa, y el C-SIRIUS, realizado en Canadá. En el New-SIRIUS se analizó a 452 pacientes. El diámetro medio del vaso fue menor que en el SIRIUS (2.57 frente a 2.8 mm), se implantaron con más frecuencia varios stents (46.5 frente a 35.1%) y se solaparon stents también con más frecuencia (35.4 frente a 28.5%). A pesar de incluir pacientes con un perfil más desfavorable que el estudio SIRIUS, la reestenosis angiográfica en el grupo de rapamicina fue del 5.1% con una reestenosis del borde proximal el stent del 2.1% (en el SIRIUS fue del 8.9% y del 5.8% respectivamente). Esto fue atribuido a una técnica más cuidadosa, con el uso

de balones de menor tamaño para la predilatación, la utilización de stent directo en el 27% de los casos y el completo cubrimiento con stent de la zona predilatada, tratando con stent de “zona sana a zona sana” y limitando la postdilatación a la zona cubierta por el stent.

2.-Stent recubiertos de otros fármacos:

Además de sirolimus, se ha estudiado el uso de *paclitaxel* (Taxol) como fármaco antiproliferativo para la reestenosis. Su función es estabilizadora de microtúbulos y se asocia a propiedades antiproliferativas y antimigratorias. A una concentración plasmática 100 veces inferior a la utilizada en el tratamiento antitumoral, paclitaxel inhibe la proliferación y migración de la célula muscular lisa vascular inducida por PDGF en modelos animales ⁽⁷⁷⁾.

El estudio ACHIEVE ⁽⁷⁸⁾ incluyó 1043 pacientes de Estados Unidos en los que comparó el stent Multilink Penta con el stent ACHIEVE (Multilink Penta recubierto de paclitaxel sin polímero). A los 9 meses no hubo diferencias en la incidencia de muerte o infarto de miocardio, tampoco se observó descenso significativo en la necesidad de revascularización del vaso tratado (10% en grupo control vs 7% en el grupo ACHIEVE). El control angiográfico a los 8 meses mostró una reducción en la reestenosis del 22% al 16.7% ($p=ns$). Así pues el tratamiento con stents recubiertos de paclitaxel sin polímero tiene un efecto leve y muy lejano al mostrado en otros estudios de stents recubiertos de fármacos.

Previamente el estudio ASPECT ⁽⁷⁹⁾ en una población de 177 pacientes comparó los resultados de otro stent impregnado de paclitaxel sin polímero en tres grupos de dosis alta, dosis baja y control,mostrando una reducción en la reestenosis en el grupo de altas dosis (4% vs 27% en el grupo control),sin significado clínico al ser un tamaño de muestra reducido y combinarse con distintos regímenes de tratamiento antiplaquetario.

El paclitaxel ha mostrado su eficacia en la prevención de reestenosis combinado con polímero. El estudio TAXUS I incluyó 61 pacientes aleatorizados a recibir stent TAXUS NIRx con paclitaxel y polímero de liberación lenta o stent NIR convencional. En este estudio no hubo diferencias en los eventos a los 12 meses ni en la reestenosis angiográfica a los 6 meses debido al pequeño tamaño de la muestra. Sí se observó diferencias en el DLM (2.6 vs 2.19mm; $p=0,007$) y en la hiperplasia

intimal de terminada por ecografía intracoronaria a los 6 meses (14,8 vs 21,6 mm³;p=0,028) a favor del grupo de paclitaxel.

En el estudio TAXUS II ⁽⁸⁰⁾ se incluyó a 536 pacientes. Se compararon los stents TAXUS-SR(paclitaxel con polímero de liberación lenta) y stent TAXUS-MR(paclitaxel con polímero de liberación moderada) con 2 grupos control. El objetivo final primario fue el porcentaje de reestenosis medida por el volumen de placa intrastent por ecografía intracoronaria a los 6 meses. Dicho porcentaje fue del 7.9% en el grupo SR y del 7.8% en el grupo MR, y el de sus respectivos controles del 23.25% y del 20.25% (p<0,0001 para ambos). También disminuyó la reestenosis angiográfica (17,9% frente a 2,3% en SR, y 20,2 frente a 4,7% en MR;p<0,001 para ambos). Asimismo la incidencia de eventos cardíacos adversos (muerte ,infarto y necesidad de revascularización) fue menor en ambos grupos de paclitaxel (10,9% en SR y 9,9% en MR respectivamente;p=0,0192). Este estudio demostró que la liberación de paclitaxel con polímero es eficaz, tanto en los modelos de liberación lenta como moderada, al contrario de lo ocurrido con modalidades de liberación a altas dosis (relacionadas con mayor tasa de trombosis aguda , subaguda y tardía) o con escaso efecto en la disminución de reestenosis en el caso de paclitaxel sin polímero.

El estudio TAXUS- IV ⁽⁸¹⁾ incluyó 1326 pacientes aleatorizados a recibir un stent TAXUS-Express con fórmula de liberación lenta del fármaco o un stent Express convencional. Los criterios de inclusión aceptaban lesiones de hasta 28 mm de longitud, y en el grupo había un 23.4% de pacientes diabéticos. En el seguimiento a 9 meses había una reducción del 71% en el grupo TAXUS respecto al control en la necesidad de revascularización del vaso diana (11,3 frente a 3%;p<0,0001), así como en el conjunto de eventos cardíacos adversos mayores (15 % frente a 8,5%;p<0,0002). Estos resultados fueron independientes de la arteria tratada, diámetro del vaso, longitud de la lesión y longitud de stent utilizado. Incluso el beneficio aumentaba en el grupo TAXUS conforme las características de la lesión basal eran más desfavorables por menor diámetro del vaso o mayor longitud de la lesión, al ser peores los resultados en el grupo control y mayor por tanto la diferencia con el grupo TAXUS. La necesidad de revascularización del vaso tratado también fue menor en pacientes diabéticos 8 17,4% vs 4,8% ;p=0,004 en tratados con antidiabéticos orales, y 13 frente a 5,9%;p=0,32 en los tratados con insulina). Se realizó seguimiento angiográfico en 262 pacientes del grupo control y 262 pacientes tratados con TAXUS siendo la reestenosis angiográfica del 24,4 % frente al 5,5% (

$p < 0,0001$) en el segmento intraestent y del 26,6 % frente al 7,9% ($p < 0,0001$) incluyendo los bordes proximal y distal.

Finalmente otros fármacos y formas de liberación de drogas han resultado ineficaces o están aún en investigación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II.Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialist' Collaboration. BMJ 1994;308:159-168.
2. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1988;318:1714-1719.
3. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330:1287-1294.
4. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084-1089.
5. Schömig A, Neumann FJ, Walter H et al. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. J Am Coll Cardiol 1997;29:28-34.
6. Schülen H, Hadamitzky M, Walter H et al. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. Circulation 1997;95:2015-2021.
7. Schülen H, Kastrati A, Pache J et al. Sustained benefit from an initial combined antiplatelet regimen after coronary stent placement in the ISAR trial. Am J Cardiol 2001;87:397-400.
8. Kastrati A, Schülen H, Hausleiter J et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a four-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six month angiographic follow up of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. Circulation 1997;96:462-467.
9. Leon MB, Baim DS, Pompa JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med 1998;339:1665-1671.
10. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation 1998;98:2126-2132.

11. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998;98:1597-1603.
12. Neumann FJ, Gawaz M, Dickfeld T et al. Antiplatelet effect of ticlopidine after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1515-1519.
13. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046-1052.
14. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW et al. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1884-1890.
15. Berger PB, Bell MR, Rihal CS et al. Clopidogrel versus ticlopidine after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1891-1894.
16. Moussa I, Oetgen M, Roubin G et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99:2364-2366.
17. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskam H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590-593.
18. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539-543.
19. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 2000;102:624-629.
20. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983;72:325-338.
21. Collier BS. GP IIb/IIIa antagonist: Pathophysiology and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost* 1997;78:730-735.
22. Collier BS. Blockade of platelet GP IIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 1995;92:2373-2380.
23. Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab). *Drugs* 1994;48:583-598.

24. Simon DI, Xu H, Ortlepp S et al: 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross- reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:528-535.
25. Juliano D, Wang Y, Marcinkiewicz C et al. Disintegrin interaction with alpha V beta 3 integrin on human umbilical vein endothelial cells: expression of ligand-induced binding site on beta 3 subunit. *Exp Cell Res* 1996;132-134.
26. Deckelbaum LI, Sax FL. Tirofiban a non peptide inhibitor of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*. New York, Marcel Dekker 1997;355-365.
27. Harrington R, Kleiman NS, Kotte-Marchant K et al. Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;76:1222-1227.
28. Scarbrough RM, Naughton MA, Teng W et al. Design of potent and specific integrin antagonists. *J Biol Chem* 1992;268:1066-1073.
29. Hartmann GD, Egberston MS, Halczenko W et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists: discovery and design of exosite inhibitors. *J Med Chem* 1992;35:4640-4642.
30. Le Breton H, Plow EF, Topol EJ . Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1643-1651.
31. Willerson JT, Eidt JF, McNatt J et al. Role of thromboxane and serotonin as mediators in the development of spontaneous alterations in coronary blood flow and neointimal proliferation in canine models with chronic coronary artery stenoses and endothelial injury. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:101B-110B.
32. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1992;1284-1293.
33. Willerson JT, Yao SK, MacNatt J et al. Frequency and severity of cyclic flow alterations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10624-10628.
34. Kastrati A, Schömig A, Seyfarth M et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999;99:1005-1010.

35. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T et al. Vitronectin receptor ($\alpha_v\beta_3$) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:1809-1818.
36. Panda D, Kundu GC, Lee BI et al. Potential roles of osteopontin and $\alpha_v\beta_3$ integrin in the development of coronary artery restenosis after angioplasty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9308-9313.
37. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. AmAb to the β_2 leukocyte integrin Mac-1 (CD 11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10134-10139.
38. EPIC investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961.
39. Topol EJ, Califf RM, Weissmann HF et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-886.
40. ERASER Investigators: acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999;100:799-806.
41. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999;341:319-327.
42. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-921.
43. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT diabetic substudy. *Circulation* 1999;100:2477-2484.
44. King SB III, Mahmud E. Will blocking the platelet save the diabetic? *Circulation* 1999;100:2466-2468.
45. Powell JS, Clozel JP, Muller RK et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-188.
46. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1419-1424.

47. Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: Final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. J Am Coll Cardiol 1995;25:362-369.
48. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Circulation 1992;86:100-110.
49. Desmet W, Vrolix M, De Scheerder I et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1994;89:385-392.
50. Meurice T, Bauters C, Hermant X et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS). A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1321-1324.
51. Merten M, Dong JF, Lopez JA, Thiagarajan P. Cholesterol sulfate: A new adhesive molecule for platelets. Circulation 2001;103:2032-2034.
52. Notarbartolo A, Davi G, Aversa M et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:247-251.
53. Lacoste L, Lam JY, Hung J et al. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. Circulation 1995;92:3172-3177.
54. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in ischemia and Function of the endothelium) trial. Circulation 1999;99:3227-3233.
55. Jialal I, Stein D, Balis D et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001;101:1933-1935.

56. Standberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effects of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353:118-119.
57. Kluft C, de Maat MP, Gervé Leuven JA et al. Statins and C-reactive protein. *Lancet* 1999;353:1274.
58. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. *Circulation* 1999;100:230-235.
59. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-844.
60. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elixir after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:863-869.
61. Weintraub WS, Bocuzzi SJ, Klein JL et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1331-1337.
62. Serruys PW, Foley DP, Jackson G et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the Fluvastatin Angiographic Restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
63. Walter DH, Schachinger V, Elsner M et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:962-968.
64. Walter DH, Schachinger V, Elsner M et al. Statin Therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the P1(A2) allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001;22:587-595.
65. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al for the TARGET Investigators. Outcome at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET study. *Lancet* 2002.
66. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-2170.

67. Poon M, Marx SO, Gallo R et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277-2283.
68. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-417.
69. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-2011.
70. Feres F, Abizaid A, Alvarez G et al. Sirolimus coated stent versus bare stent: angiographic and IVUS analysis at four month and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:59A.
71. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
72. Fajadet J, Perin M, Hayashi B et al. 210-day follow up of the RAVEL study: a randomized study with the sirolimus-eluting BX Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:20A.
73. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (randomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
74. Moses JW. SIRIUS: clinical and angiographic outcomes. *Medscape* (revista electrónica). <http://www.medscape.com>.
75. Moses JW, Leon MB, Pompa JJ, Fitzgerald PJ, Colmes DR et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with restenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
76. Schampaeert E, Schofer J. New-SIRIUS: evolving new standards in coronary artery disease. *TCTMD* (revista electrónica). <http://www.tctmd.com>.
77. Sollot SJ, Cheng L, Pauly RR et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest* 1995;95:1869-1876.
78. Zidar JP. ACC 2003 annual session highlights. *Interventional Cardiology*. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:381-3.

79. Park SU, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW et al. A paclitaxel eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1537-45.
80. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-794.
81. Stone G, Ellis S. TAXUS IV: slow-release, polymer-based paclitaxel eluting TAXUS stent, 9 month clinical and angiographic follow up. Medscape.
<http://www.medscape.com>.

PAPEL DE LA GENETICA EN LA ATEROSCLEROSIS Y REESTENOSIS: POLIMORFISMOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS

INTRODUCCION

El estudio epidemiológico genético puede proporcionarnos importante información acerca de la fisiopatología de la reestenosis y marcadores fácilmente identificables de un mayor riesgo de reestenosis. Dado que en la reestenosis está implicada la síntesis proteica está por tanto bajo control genético. La variabilidad genética interindividual puede determinar al menos en parte la forma de reaccionar a determinados factores extraños. Los marcadores genéticos más frecuentemente usados y estudiados son los polimorfismos de un nucleótido (Single nucleotide polymorphism ,SNP), variantes de un sólo nucleótido en el ADN. Se estima que existe un SNP cada 1000 pares de bases. Estos polimorfismos pueden ocurrir en la region codificante (cSNP), en region no codificante (pSNP) y entre dos genes (intergenic SNP o iSNP) ⁽¹⁾ . Sin embargo la asociación de un polimorfismo con una determinada enfermedad no necesariamente implica la asociación con su mecanismo patogénico. La alteración genética que causa alteración en la función de un gen se llama mutación. Los polimorfismos se refieren a cambios en el ADN que ocurren en más del 1% de la población y no necesariamente implican alteración en la función del gen ⁽²⁾.

Son numerosos los polimorfismos que han sido evaluados en relación con enfermedad aterosclerótica y reestenosis postangioplastia coronaria con o sin stent y abarcan desde los implicados en la homeostasis de la pared vascular (polimorfismo I/D del gen de la ECA), metabolismo lipídico (gen de apo E), formación de trombo (receptor de glicoproteína IIb/IIIa), respuesta inflamatoria (antagonistas de los receptores de la interleucina-1), homeostasis de la matriz extracelular (estromielisina 1).

En el capítulo actual nos referiremos exclusivamente a aquellos polimorfismos que han sido motivo del presente trabajo.

GENETICA DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA Y REESTENOSIS

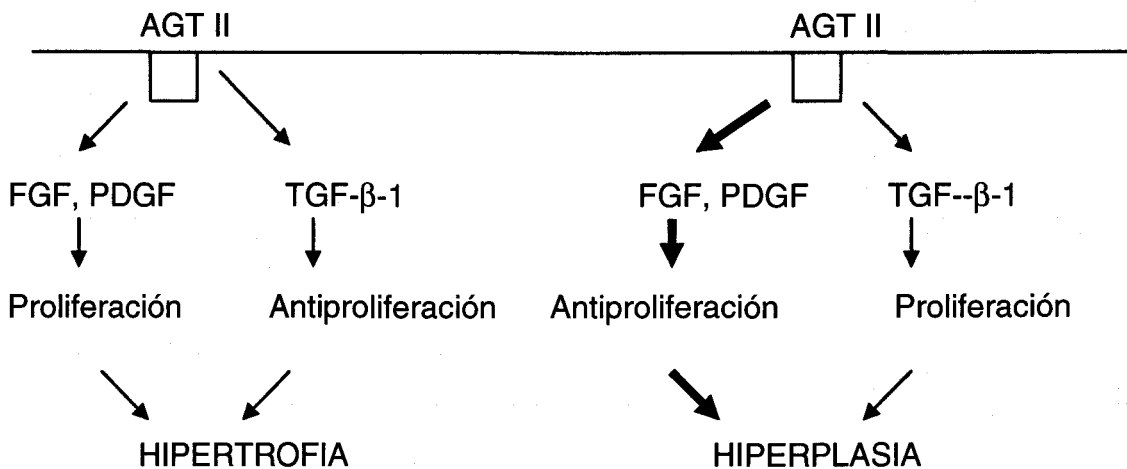
La angiotensina es un potente péptido vasoactivo que provoca vasoconstricción tanto a nivel local como sistémico. Clásicamente se creía que la angiotensina afectaba a la enfermedad coronaria a través de sus efectos hemodinámicos sobre el trabajo cardiaco modificando la demanda (pre y postcarga) y el aporte (vasoconstricción coronaria). Sin embargo, nuevas investigaciones ponen de manifiesto su efecto directo sobre las células arteriales y del miocardio. La angiotensina puede contribuir directamente a los procesos de aterosclerosis, hiperplasia intimal, eventos isquémicos, infarto agudo de miocardio y remodelado ventricular postinfarto. Son varios los estudios que sugieren la influencia de la genética en los efectos de la angiotensina sobre la biología de la circulación coronaria y la isquemia.

1.- Angiotensina y crecimiento de células vasculares.

La unión de la angiotensina II a su receptor en la pared vascular desencadena una cascada de mensajeros secundarios. Una acción directa es la activación de la fosfolipasa C que actúa sobre la proteína quinasa C sensible al calcio y las concentraciones de calcio intracitoplasmáticas. Además esta unión incrementa los niveles de calcio a través de los canales de calcio de la membrana. La movilización de calcio intracelular y la fosforilación de proteínas a través de la proteína quinasa C activan elementos nucleares que afectan a la expresión de genes, síntesis proteica y mitogénesis e hipertrofia, fenómenos observados en células musculares lisas de la pared vascular incubadas con angiotensina II ⁽³⁻⁴⁾.

La actividad sintética de la angiotensina está mediada por la estimulación de factores de crecimiento autocrinos-paracrinos. En las células musculares lisas de la pared vascular la angiotensina II activa al factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformador β -1 ⁽⁵⁻⁷⁾. Este último en particular parece ser crucial en la regulación de la hipertrofia versus proliferación de células musculares lisas inducida por angiotensina II. Se ha demostrado que este factor de crecimiento estimula la hipertrofia celular más que la proliferación y que modula la acción mitogénica del FGF y PDGF activados por AGT II. Sin embargo, si el TGF β -1 es inhibido (mediante anticuerpos u oligonucleótidos),

la acción proliferativa de FGF y PDGF predominan ⁽⁷⁻⁸⁾ . Por lo tanto el desequilibrio entre estos factores de crecimiento in vivo, por ejemplo tras el daño vascular pueden promover la proliferación de células musculares lisas mediada por angiotensina II.



El endotelio es un importante modulador de la función y crecimiento del músculo liso. En presencia de endotelio el recambio de células musculares lisas es muy lento y la expresión de PDGF-AA es muy baja en la pared vascular normal ⁽⁹⁾ . Además la infusión de angiotensina II en animales con endotelio intacto produce una modesta inducción en la expresión de PDGF, comparado con el incremento de diez veces en cultivos celulares experimentales. La eliminación del endotelio y el daño de la íntima produce un marcado incremento en la expresión de PDGF y proliferación de células musculares lisas de la pared vascular ⁽¹⁰⁾ y la infusión de AGT II en este modelo provoca un marcado incremento en la proliferación de células musculares lisas ⁽¹¹⁾ .

El endotelio produce sustancias vasodilatadoras como prostaglandina I₂ (prostaciclina) y óxido nítrico los cuales tienen acciones antagónicas sobre el crecimiento y otros inhibidores directos del crecimiento (heparán sulfato y TGF β-1) . En un endotelio normal estas sustancias ayudan a mantener la estructura vascular. Sin embargo la eliminación del endotelio , por ejemplo tras daño vascular durante la angioplastia puede alterar la estructura vascular y promover la hiperplasia ⁽¹²⁻¹³⁾ . Este proceso se inicia por la activación plaquetaria: la liberación plaquetaria de tromboxano, serotonina, PDGF y TGF-β-1 y las interacciones entre las plaquetas y la trombina. Tras el daño con balón la ausencia de endotelio también conlleva que la

angiotensina ejerza un efecto directo sobre el crecimiento del músculo liso vascular. En ausencia de inhibidores de factores de crecimiento derivados del endotelio se favorece la vía proliferativa de la angiotensina. Se ha demostrado que la angiotensina II actúa sinérgicamente con el factor de crecimiento de fibroblastos. Dicho factor de crecimiento se encuentra unido a la membrana basal del endotelio y es liberado cuando este es dañado ⁽¹⁴⁾ pudiendo interactuar con la angiotensina II e incrementando la mitogénesis de la célula muscular lisa ⁽¹⁵⁾. Además algunos estudios sugieren que el FGF se expresa en las células musculares lisas de la neointima. Una posibilidad es que la angiotensina II puede estimular la expresión local de este factor y amplificar su efecto mitogénico. La angiotensina II puede además interactuar con el PDGF-AB liberado tras la adhesión y agregación plaquetaria ⁽¹⁶⁾.

2.-Origen de la AGTII en el lugar del daño vascular.

El origen de la angiotensina II que afecta a la patobiología de la lesión es de considerable interés. Estudios experimentales sugieren que los componentes del sistema angiotensina están presentes en la pared vascular ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. El ARN mensajero del angiotensinógeno se localiza en el músculo liso de la capa media, en la grasa periadventicial y el endotelio ⁽¹⁸⁾. Tras el daño con balón y en ausencia de angiotensina II derivada del endotelio, la angiotensina II vascular en el lugar dañado puede originarse por captación plasmática, desde el endotelio adyacente no dañado o por incremento en su expresión en la pared vascular dañada. Se ha demostrado que el ARNm del angiotensinógeno se expresa en la neointima de la aorta dañada; su nivel es máximo 1 semana tras el daño vascular ⁽¹⁹⁾. Además la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha sido también localizada en la neointima mediante inmunohistoquímica. Tanto los receptores de angiotensina II AT1 como AT2 están aumentados en la neointima.

En humanos se ha demostrado utilizando anticuerpos monoclonales, la presencia de ECA en células musculares lisas de lesiones intimales y en el interior de macrófagos y células musculares lisas de las placas de ateroma obtenidas de aterectomía, postcirugía y autopsia.

Los datos sugieren que el daño vascular (físico o bioquímico) está asociado con aumento de ECA tisular y consecuentemente de la producción de angiotensina. El aumento de angiotensina II es probablemente el hecho central en el desarrollo de la

lesión intimal. En estudios animales el uso de inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina es capaz de prevenir el desarrollo de hiperplasia intimal en respuesta al daño vascular. El efecto dosis-respuesta y la extensión de la lesión sugieren que los niveles de inhibidores de la ECA pueden ser importantes en la prevención del desarrollo de neointima. Algunos estudios han encontrado diferencias entre los efectos de quinapril en la actividad plasmática de la ECA y efectos sobre la tensión arterial versus sus efectos en el desarrollo de neoplasia intimal. Sin embargo se ha observado una importante correlación entre los niveles de ECA a nivel de la lesión y el tamaño de la neointima tras el tratamiento con IECA⁽²⁰⁾.

Los estudios MERCATOR⁽²¹⁾ y MARCATOR⁽²²⁾ que utilizaban una dosis antihipertensiva baja del inhibidor de la ECA cilazapril no mostraron una reducción en la tasa de reestenosis tras angioplastia con balón. Posiblemente la dosis necesaria para inhibir la formación de neointima es superior a la necesaria para el control de la presión arterial.

3.- El gen de la enzima convertidora de angiotensina.

El gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina ha sido el más extensamente estudiado. Se encuentra en el cromosoma 17 y posee una variación en la presencia (inserción o I) o ausencia (delección o D) de 287 pares de bases en el intron 16. Los genotipos se denominan II, ID y DD. El genotipo DD está ligado a mayores niveles plasmáticos y tisulares de ECA y consecuentemente de angiotensina II conllevando así una mayor formación de neointima tras el daño vascular y mayor reestenosis postangioplastia.

- Polimorfismo I/D y reestenosis tras angioplastia con balón.

El polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con reestenosis tras angioplastia sin stent en el contexto de infarto agudo de miocardio⁽²³⁾, angina inestable⁽²⁴⁾ y angina estable con enfermedad coronaria monovaso⁽²⁵⁻²⁷⁾.

En relación con angioplastia en infarto agudo de miocardio, la reestenosis es más prevalente en sujetos homocigotos para el alelo D como así lo demuestra un estudio japonés de 82 pacientes con reestenosis angiográfica documentada (aunque el análisis fue visual no cuantitativo) en el que los sujetos DD tenían 4 veces mayor riesgo de reestenosis. Según Hamon et al⁽²⁸⁾ estos hallazgos pueden

explicarse por una mayor incidencia de oclusión completa del vaso relacionado con el infarto en portadores del alelo D. En su estudio con 291 pacientes con un procedimiento inicialmente exitoso, aquellos con alelo D tenían 3 veces más riesgo de oclusión completa a los seis meses de seguimiento independientemente de otros factores de riesgo para oclusión completa ⁽²⁸⁾ .

En los pacientes portadores del alelo D sometidos a ACTP mono o multivaso por angina inestable no parece existir un riesgo mayor de reestenosis ⁽²⁴⁾ . El único estudio en este contexto es un estudio español de pocos pacientes (69 sujetos ingresados en una unidad coronaria) y aunque los resultados pueden no ser exactos por el escaso tamaño, no demostró diferencias.

Del mismo modo, en pacientes con angina estable con enfermedad monovaso sometidos a ACTP la reestenosis no está relacionada con el genotipo I/D. Independientemente de la definición de reestenosis, el alelo D no demostró ser un factor independiente de reestenosis en un estudio de 118 pacientes con seguimiento angiográfico cuantitativo ⁽²⁵⁾ . La diferencia en los resultados con el estudio japonés mencionado con anterioridad pueden deberse a los criterios de inclusión y a un mayor número de ancianos y pacientes con angina inestable en el grupo de alelo I. Este análisis se repitió posteriormente en un grupo de 271 pacientes y de nuevo no se demostró ninguna influencia. Sólo un estudio Italiano de 157 pacientes mostró un mayor riesgo de reestenosis en homocigotos para el alelo D.

En resumen los resultados de estos estudios muestran una ausencia de relación entre el polimorfismo I/D y la reestenosis tras angioplastia con balón.

- *Polimorfismo I/D y reestenosis tras angioplastia con stent.*

La pérdida luminal tras stent coronario puede estar influenciada por el polimorfismo I/D. Debido a que el stent reduce el proceso de retroceso elástico, es la hiperplasia intimal el principal mecanismo de reestenosis en esta población. Desde que se sospecho una posible relación del polimorfismo I/D con este proceso han sido múltiples los estudios publicados.

Los individuos de genotipo D/D tienen mayor pérdida tardía y significativamente menor diámetro luminal mínimo a los 6 meses. Aunque esto es así en los estudios publicados en Francia o Chile, no se han encontrado diferencias en estudios realizados en Alemania, por lo que se puede pensar que existen

diferencia étnicas que influyen el resultado además de la posible asociación con el polimorfismo I/D.

Además de las diferencias étnicas, la metodología de los diferentes estudios puede explicar las diferencias entre ellos. Hay que tener en cuenta que una variación en el gen estudiado causa una alteración en la función o niveles del producto de ese gen, en este caso la enzima convertidora de angiotensina. Por otra parte, si la variación es suficientemente prevalente dentro del grupo estudiado la asociación puede ser casual y no existir relación esencial entre ambos ⁽²⁹⁾. Sólo hay un estudio que relaciona el polimorfismo I/D y los niveles de ECA con la incidencia de reestenosis tras stent ⁽³⁰⁾. En este estudio se incluyeron sólo aquellos pacientes sin factores clínicos o características de la lesión previamente asociados con reestenosis. Tanto los niveles de ECA (RR 8.2, IC 95% 4.43-15.15) y el genotipo DD (RR 2.75, IC 95% 1.51-5.03) fueron factores pronósticos de reestenosis. De los sujetos DD con un nivel de ECA superior a 34 U/l el 69% tuvieron reestenosis, frente al 9.1% en aquellos con niveles más bajos de ECA. Este estudio es el único en afirmar que el genotipo DD causa hiperplasia intimal a través de niveles elevados de ECA. Esto no invalida otros estudios ya que puede asumirse que lo importante es el tejido y no necesariamente los niveles plasmáticos de ECA.

El número de casos que asocian un alelo con un fenotipo particular deben ser lo suficientemente amplios para ser válidos. Como ha ocurrido con el alelo D y el infarto de miocardio, los resultados iniciales positivos no fueron confirmados por estudios mayores. Hasta ahora el mayor estudio incluye 1850 pacientes consecutivos sometidos a angioplastia con stent no ha demostrado ninguna relación entre el polimorfismo I/D y la incidencia de reestenosis que ocurre en el 33% de los pacientes ⁽³¹⁾.

Tampoco ha podido demostrarse la reducción en la reestenosis tras la inhibición de la ECA ⁽²¹⁻²²⁾ aunque se ha postulado que la dosis utilizada en los estudios fue demasiado baja. La evaluación de los efectos de los IECA en relación con el genotipo I/D puede ser de mayor interés. En un pequeño estudio de Okamura et al ⁽³²⁾, se halló una reducción en la reestenosis en sujetos II tratados con imidapril. Estos resultados parecen ser contrarios a lo esperado ya que serían los sujetos DD al tener mayores niveles de ECA los más susceptibles a este tratamiento. Varias explicaciones pueden darse a este hecho: un bajo poder estadístico al ser una muestra pequeña y diferencias étnicas entre japoneses y caucásicos en la

distribución del genotipo de la ECA (el 40% de los japoneses son genotipo II en comparación con el 15% de los del este de Europa).

En resumen, en el caso de angioplastia con stent , el polimorfismo I/D puede tener algún papel, sin embargo la falta de consenso entre los diferentes estudios puede deberse a que este polimorfismo es solo un marcador intrónico y el verdadero locus responsable de la actividad enzimática de la ECA está aun sin identificar y quizás se localice en otro lugar del gen de la ECA o de otro gen cercano como el gen de la hormona del crecimiento.

4.- Polimorfismo M235T del gen del angiotensinogeno y reestenosis tras angioplastia.

El angiotensinógeno (AGT) es la prohormona de la angiotensina I. Es codificado por el gen del AGT que se localiza en el cromosoma 1q42-43. La renina es la enzima encargada de catalizar la reacción de conversión de AGT en angiotensina I. Ésta es transformada en el producto activo de la cascada , la angiotensina II, a través de la enzima convertidora de angiotensina . Se piensa que la actividad de la renina está limitada por la producción de angiotensina II. Sin embargo la concentración de AGT está relacionada con la constante de Michaelis de la reacción y puede afectar a los niveles plasmáticos de angiotensina I.

Se conoce la importante relación entre hipertensión arterial y enfermedad coronaria y la relación existente entre el sistema renina angiotensina y el control de la presión arterial. En un metaanálisis publicado en 1997 se muestra un débil aunque significativo aumento en el riesgo de hipertensión arterial en una mutación sin sentido en el exón 2 del gen del angiotensinógeno (T 704→ C), codificándose Treonina (Thr) en lugar de Metionina (Met) en la posición 235 de la secuencia de aminoácidos, y que estaba ligada a los niveles plasmáticos de AGT ⁽³³⁾ .

En el estudio de Winkelmann et al realizado sobre 301 pacientes se encontró una relación entre el polimorfismo M 235 T , los niveles plasmáticos de AGT, la presión diastólica y la presencia de enfermedad coronaria significativa. Existía un incremento gradual en los niveles plasmáticos de AGT en presencia de 1 ó 2 alelos T (p= 0.006) y los pacientes homocigotos para el alelo T tenían un incremento de 1.5 en el riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio ⁽³⁴⁾ .

Existen pocos trabajos que hayan investigado la relación entre el M235T y la reestenosis tras angioplastia. En concreto , en los publicados por Völzke et al existía

una asociación significativa entre portadores del alelo T y la reestenosis tras angioplastia con balón en 511 pacientes ⁽³⁵⁾ . En un subestudio del anterior realizado sobre 145 pacientes sometidos a angioplastia (la mayoría sin stent) sobre lesión reestenótica ,la aparición de reestenosis recurrente fue mayor en pacientes con alelo T ⁽³⁶⁾ .

En el estudio de Toyofyuku et al ⁽³⁷⁾ incluyen pacientes en los que se había realizado angioplastia con y sin stent y se evaluó la influencia del tratamiento con quinapril y el polimorfismo M235T sobre la incidencia de reestenosis. En el grupo control no existía asociación entre polimorfismo de AGT y reestenosis. Sin embargo los pacientes homocigotos para el alelo T tratados con quinapril tenían un mayor DLM en el seguimiento tanto tras angioplastia con balón como tras stent.

POLIMORFISMO DE LA APOLIPOPROTEINA E Y REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA.

Los niveles plasmáticos de lípidos pueden tener un papel en la reestenosis, aunque no se ha encontrado una asociación directa entre los niveles de colesterol y la incidencia de reestenosis ⁽³⁸⁾ .

La apolipoproteína E es un componente esencial en el aclaramiento de lipoproteínas al servir de ligando entre las lipoproteínas de baja densidad y el receptor de apo E.

La apolipoproteína E es genéticamente polimorfa y tiene 3 alelos codominantes (E2,E3 y E4) y el locus se encuentra en el cromosoma 19. Da lugar por tanto a 6 geotipos diferentes, 3 homocigotos (E2/E2; E3/E3; E4/E4) y 3 heterocigotos (E2/E3; E2/E4; E3/E4). Estas isoformas derivan de la sustitución de nucleótidos (cisteína por arginina) en los codones 112 y 158. El alelo E2 se asocia con niveles más bajos de colesterol total, LDL colesterol y apolipoproteína B en comparación con el alelo E3 mientras que en los homocigotos E4 se observan niveles más elevados de LDL colesterol. En algunas poblaciones el genotipo homocigoto E2 está relacionada con la hiperlipoproteinemia familiar tipo III ⁽³⁹⁾ , y los individuos con esta enfermedad están fuertemente predispuestos a desarrollar aterosclerosis acelerada y prematura ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ . El alelo E4 se ha asociado con la hiperlipidemia tipo IV, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia (hiperlipoproteinemia tipo II a y II b). Se sugiere que ambos alelos E2 y E4 son marcadores de un mayor desarrollo de aterosclerosis sin embargo la evidencia de una asociación entre el

polimorfismo del gen de la apo E y enfermedad cardiovascular no es consistente. Mientras algunos investigadores encuentran una mayor frecuencia del alelo E4 en supervivientes de enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁴⁾ , otros no han encontrado diferencias significativas ⁽⁴⁵⁾ o incluso han hallado una frecuencia menor ⁽⁴⁶⁾ . Se ha encontrado una menor frecuencia del genotipo E2/E3 en pacientes con enfermedad aterosclerótica documentada angiográficamente ⁽⁴⁷⁾ . Otros estudios han mostrado heterogeneidad en la frecuencia de genotipos de apo E entre poblaciones de diferentes regiones, etnias o grupos separados geográficamente. Así algunas poblaciones asiáticas tienen una menor frecuencia de alelos E2 y E4 mientras que las poblaciones del norte de Europa tienen mayor frecuencia en el alelo E4. La importancia del polimorfismo de apo E varía dependiendo de la etnia y prevalencia regional de factores ambientales para cada población individual.

Este polimorfismo ha sido investigado en estudios angiográficos tras angioplastia coronaria. En un estudio de 206 pacientes con seguimiento angiográfico al menos tres meses tras angioplastia, 68 tenían estenosis superior al 50% ⁽⁴⁸⁾ . Los diferentes genotipos son igual de prevalentes en pacientes con y sin reestenosis. En otro estudio de Bockxmeer et al ⁽⁴⁹⁾ en 195 pacientes australianos , 69 (35%) desarrollaron reestenosis. Los portadores del alelo E4 tenían 10 veces mas riesgo de reestenosis (OR 10, IC 95% 1.2-90). No existía relación con la medicación prescrita. Sorprendentemente los niveles medios de colesterol LDL fueron mayores en el grupo sin reestenosis . Estos resultados no se confirmaron en el estudio de Samani et al ⁽⁵⁰⁾ en los que el seguimiento angiográfico se realizó 4 meses después de la angioplastia. Incluía una población de 231 pacientes y no se encontró relación entre el alelo E4 de la apolipoproteína E o el alelo D del gen de la ECA. Un estudio de Flork et al ⁽⁵¹⁾ incluyendo exclusivamente mujeres encontró correlación entre el alelo E4 , mayores niveles de LDL colesterol y lipoproteína (a) pero no con reestenosis.

Por tanto sólo unos cuantos trabajos acerca del polimorfismo de apo E y reestenosis han sido publicados llegando a resultados contradictorios. El genotipo homocigoto E4 es raro (3% de la población), los niveles de colesterol total o LDL colesterol no se correlacionan con el genotipo E4 en estos estudios y la relación entre los niveles de lipoproteínas y la incidencia de reestenosis no ha sido establecida. No existe suficiente evidencia para confirmar una asociación entre los polimorfismos de apo E y la reestenosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Nebert DW. Suggestions for the nomenclature of human alleles:relevance to ecogenetics,pharmacogenetics and molecular epidemiology.Pharmacogenetics 2000;10:279-90.
2. Roses AD.Pharmacogenetics and future drug development and delivery.Lancet 2000;355(9212):1358-61.
3. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK.Angiotensin II induces hypertrophy not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells.Circ Res 1988;62:749-756.
4. Itoh H, Pratt RE,Dzau VJ.Atrial natriuretic factor inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1990;86:1690-1697.
5. Pratt RE,Itoh H, Gibbons GH, Dzau VJ.Role of angiotensin in the control of vascular smooth muscle cell growth.J Vasc Med Biol 1991;3:25-29.
6. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ:Induction of PDGF A.chain and c-myc gene espressions by angiotensin II in cultures vascular smooth cells. J Clin Invest 1989;83:1419-1424.
7. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ.Multiple autocrine growth factros modulate vascular smooth muscle cell response to angiotensin II. J Clin Invest 1993;91:2268-2274.
8. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ.Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. Hyperplasia:autocrine transforming growth factor- β 1 expression determines growth response to angiotensin II. J Clin Invest 1992;90:456-461.
9. Majesky MW, Daeman MJAP, Schwartz SM. Alpha-one adrenergic stimulation of platelet-derived growth factor A –chain gene expression in rat aorta. J Biol Chem 1990;265:1082-1088.
10. Reidy MA, Fingerle J, Au YO, Majewsky MW. Correlation of mRNA expression of cellular mitogens and smooth muscle cell proliferation in arteries denuded of endothelium (abstract).J Cell Biochem 1989,13E(suppl 13);194.
11. Daeman MAJP, Lombardi DM, Bosman FT,Schwartz SM:Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. Circ Res 1991,68:450-456.

12. Powell JS, Clozel JP, Müller RKM, Kuhn H, Hefti F et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-188.
13. Schwartz SM, Stemerman MB, Benditt EP: The aortic intima II. Repair of the aortic lining after mechanical denudation. *Am J Pathol* 1975;81:15-42.
14. Vlodavsky I, Folkmann J, Sullivan R, Fridman R, Ishai Michael R et al. Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and deposition into subendothelial extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2292-2296.
15. Dzau VJ, Gibbons GH, Pratt RE: Molecular mechanism of vascular renin-angiotensin system in myointimal hyperplasia. *Hypertension* 1991,18 (suppl II):II100-II105.
16. Araki S, Kawara Y, Kariya Y, Sunako M, Tsuda T et al. Stimulation of platelet-derived growth factor induced DNA synthesis by angiotensin II in rabbit vascular smooth muscle cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:350-357.
17. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift. *Circulation* 1994;89:493-498.
18. Naftilan AJ, Ryan TJ, Pratt RE, Dzau VJ: localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. *J Clin Invest* 1991;87:1300-1311.
19. Rakugi H, Jacob HJ, Ingelfinger JR, Krieger JE, Dzau VJ et al. Angiotensin gene expression in the myointima after vascular injury (abstract). *Hypertension* 1990;16:345.
20. Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang DS, Dzau VJ. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1994;93:339-343.
21. MERCATOR Study Group: Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty?. *Circulation* 1992;86:100-110.
22. Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: Final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary

- Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:362-369.
23. Ohishi M, Fuji K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakugi H et al. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat Genet* 1993;5:324-5.
 24. Kaski JC, Zhang Y, Calvino R, Vazquez Rodriguez JM, Castro Beiras A et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and restenosis after coronary angioplasty in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996;77:875-877.
 25. Hamon M, Bauters C, Amant C et al. Relation between the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and late luminal narrowing after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;92:296-9.
 26. Samani NJ, O'Toole L, Martin D, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:338-344.
 27. Hamon M, Amant C, Bauters C et al. Dual determination of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor genotypes as predictors of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;81:79-81.
 28. Hamon M, Amant C, Bauters C, Lablanche JM, Bertrand M. ACE polymorphism, a genetic predictor of occlusion after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:679-81.
 29. Rosenthal N, Schwartz RS. In search of perverse polymorphism. *N Engl J Med* 1998;338:122-124.
 30. Ribichini F, Steffenino G, Delavalle A et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998;97:147-54.
 31. Koch W, Kastrati A, Mehilli J, Bottiger C, von Beckerath N, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2000;102:197-202.
 32. Okamura A, Ohishi M, Rakugi H et al. Pharmacogenetic analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Angiology* 1999;50:811-822.
 33. Kunz R, Kerutz R, Beige J et al. Association between the angiotensinogen 235 T variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997;30:1331-1337.

34. Winkelman B, Russ A, Nauck M, Klein B, Böhm B et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J* 1999;137:698-705.
35. Völzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235 T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci* 2000;99:19-25.
36. Hertwig S, Völzke H, Robinson DM, Motz W, Rettig R. Angiotensinogen M235T gene polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angiography. *Clin Sci* 2002;103:101-106.
37. Toyofkuyu M, Imazu M, Sumii K, Yamamoto H, Hayashi Y et al. Influence of angiotensinogen M235T gene polymorphism and an angiotensin converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2002;160:339-344.
38. Roth A, Eshchar Y, Keren G et al. Serum lipids and restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ichilov magnesium study group. Am J Cardiol* 1994;73:1154-8.
39. Dzimir N, Meyer B, Hussain S, Basco C, Afrane B et al. Relevance of apolipoprotein E polymorphism for coronary artery disease in the Saudi population. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1241-1245.
40. Mahley RW, Angelin B. Type III hyperlipoproteinemia: recent insights into the genetic defect of familial dysbetalipoproteinemia. *Adv Intern Med* 1984;29:385-411.
41. Utermann G, Pruin N, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E, III: effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man. *Clin Genet* 1979;15:63-72.
42. Mahley RW, Rall SC. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York; Mc Graw-Hill. 1995:1953-1980.
43. Eto M, Watanabe N, Chonan N et al. Apolipoprotein E4/2 phenotype and hyperlipoproteinemia: a report of four cases. *J Jpn Atheroscler Soc* 1986;14:737-42.
44. Cumming AM, Robertson FW. Polymorphism at the apolipoprotein E locus in relation to risk of coronary disease. *Clin Genet* 1984;25:310-313.

45. Lenzen HJ, Assmann G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density-lipoprotein cholesterol and coronary artery disease. Clin Chem. 1986;32:778-781.
46. Uterman G, Hardewig A, Zimmer F. Apolipoprotein E phenotypes in patients with myocardial infarction. Hum Genet 1984;65:237-41.
47. Menzel HJ, Kladetzky RG, Assman G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. Arteriosclerosis.1983;3:310-315.
48. Damaraju S, Yu QT, Safavi F, Marian AJ. Apolipoprotein epsilon 4 is not a genetic risk factor for coronary artery disease or restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1995;75:1181-1183.
49. van Bockxmeer FM, Mamotte CD, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity- a determinant of restenosis after coronary angioplasty. Atherosclerosis 1994;110:195-202.
50. Samani NJ, Martin DS, Brack M et al. Apolipoprotein E polymorphism does not predict risk of restenosis after coronary angioplasty. Atherosclerosis 1996;125:209-216.
51. Flork L, Jouanel P, Lusson JR et al. Influence of alleles of apolipoprotein E on restenosis after coronary angioplasty in women. Arch Mal Coeur Vaiss 1998;91:1475-9.

ANEXO 1.

TABLA 1. DETECCIÓN DE REESTENOSIS ANGIOGRÁFICA MEDIANTE TEST DE ESFUERZO.

| Referencia del estudio | Año | n | Test esfuerzo (meses) | Angiografía seguimiento (meses) | Reestenosis (%) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|------------------------|------|------|------------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|------------|------------|
| O'Keefe et al (1) | 1988 | 48 | 1 | 4 - 8 | 27 | 15 | 86 | 29 | 73 |
| El-Tamimi et al (2) | 1990 | 31 | 1 | 6 | 45 | 93 | 94 | 93 | 94 |
| Wijns et al (3) | 1985 | 89 | 1 | 6 | 39 | 37 | 76 | 50 | 65 |
| Scholl et al (4) | 1982 | 30 | 6 | 6 | 31 | 78 | 33 | 63 | 83 |
| Ernst et al (5) | 1984 | 25 | 4 - 8 | 6 | 16 | 75 | 86 | 50 | 95 |
| Bengston et al (6) | 1990 | 205 | 6 | 6 | 25 | 60 | 69 | 39 | 84 |
| Honan et al (7) | 1989 | 144 | 6 | 6 | 40 | 24 | 88 | 57 | 64 |
| Hillegas et al (8) | 1992 | 703 | 6 | 6 | 37 | 51 | 64 | 65 | 79 |
| Korzick et al (9) | 1990 | 218 | 3 dias | 7 dias - 6 meses | 46 | 35 | 53 | 40 | 48 |
| Pirelli et al (10) | 1991 | 75 | 12 | 6 | 15 | 71 | 61 | 29 | 90 |
| Coma-Canella (11) | 1992 | 58 | 6 | 6 | 59 | 62 | 62 | 89 | 61 |
| Roth (12) | 1994 | 78 | 6 | 6 | 28 | 50 | 66 | 37 | 77 |
| Desmert (13) | 1995 | 191 | 6 | 6 | 33 | 21 | 91 | 52 | 70 |
| Azpitarte (14) | 1995 | 213 | 2 - 8 | 6 | 39 | 52 | 78 | 60 | 72 |
| Alarman (15) | 1990 | 141 | 3 | 3 | 12 | 24 | 82 | 15 | 87 |
| TOTAL (95% IC) | | 2249 | | | 34 | 47 (37- 58) | 79 (73-85) | 50(39-60) | 76 (69-82) |

VPP=Valor predictivo positivo;VPN=Valor predictivo negativo.

TABLA 2.DETECCION DE REESTENOSIS ANGIOGRAFICA MEDIANTE GAMMAGRAFIA CON TALIO-201.

| Referencia del estudio | Año | n | Gammagrafia (meses) | Angiografía Seguimiento (meses) | Restenosis (%) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|------------------------|------|-----|---------------------|---------------------------------|----------------|------------------|-------------------|------------|------------|
| Imagen planar | | | | | | | | | |
| Hardoff | 1990 | 71 | 1 día | 6 | 32 | 77 | 67 | 53 | 86 |
| Winjs (3) | 1985 | 89 | 1 | 6 | 39 | 74 | 83 | 74 | 83 |
| Ernst (5) | 1985 | 25 | 4-8 | 4-8 | 16 | 100 | 81 | 50 | 100 |
| Scholl (4) | 1982 | 30 | 6 | 6 | 31 | 77 | 100 | 100 | 82 |
| TOTAL (95% IC) | | 215 | | | | 76 (65-86) | 77 (47-77) | 63 (47-77) | 84 (77-91) |
| SPECT TI 201 | | | | | | | | | |
| Jain | 1988 | 22 | 3 dias | 22 | 33 | 77 | 88 | 77 | 88 |
| Breisblatt | 1988 | 88 | 3-13 | 3-13 | 33 | 98 | 96 | 93 | 93 |
| Hecht | 1990 | 116 | 3-9 | 3-9 | 46 | 93 | 74 | 86 | 86 |
| Marie | 1993 | 62 | 5-7 | 5-7 | 26 | 94 | 84 | 70 | 97 |
| TOTAL (95% IC) | | 288 | | | | 91 (84-97) | 87 (76-94) | 83 (74-91) | 93 (85-99) |

REFERENCIAS:

1. O'Keffe JH, Lapeyre AC, Holmes DR et al. Usefulness of early radionuclide angiography for identifying low-risk patients for late restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1988; 61:51-54.
2. El-Tamimi H, Davies GJ, Hackett D et al. Very early prediction of restenosis after successful coronary angioplasty:anatomic and functional assessment. J Am Coll Cardiol 1990;15:259-64.
3. Winjs W, Serruys PW, Simoons ML et al. Predictive value of early maximal exercise test and thallium scintigraphy after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. Br Heart J 1985;53:194-200.
4. Scholl JM, Chaitman BR, David PR et al. Exercise electrocardiography and myocardial scintigraphy in the serial evaluation of the results of percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1992;66:380-390.

5. Ernst SM, Hillebrand FA, Klein B et al. The value of exercise tests in the follow-up of patients who underwent transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1985;7:267-279.
6. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990;65:28-34.
7. Honan MB, Bengtson JR, Pryor DB, et al. Exercise treadmill testing is a poor predictor of anatomic restenosis after angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:1585-1594.
8. Hillegas WB, Ancukiewicz M, Bengtson JR et al. Does follow up exercise testing predict restenosis after successful angioplasty? *Circulation* 1992;86:1-137.
9. Korzick DH, Underwood DA, Simpfendorfer CC. Early exercise testing following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cleveland Clin J Med* 1990;57:53-56.
10. Pirelli S, Danzi GB, Alberti A et al. Comparison of usefulness of high-dose dipyridamole echocardiography and exercise electrocardiography for detection of asymptomatic restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;67:1335-1338.
11. Coma-Canella I, Daza NS, Orbe LC. Detection of restenosis with dobutamine stress test after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992;124:1196-1204.
12. Roth A, Miller HJ, Keren G et al. Detection of restenosis following percutaneous coronary angioplasty in single vessel coronary artery disease: the value of clinical assessment and exercise tolerance testing. *Cardiology* 1994;84:106-113.
13. Desmet W, De Scheerder I, Piessens J. Limited value of exercise testing in the detection of silent restenosis after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;129:452-459.
14. Azpitarte J, Tercedor L, Melgares R et al. The value of exercise electrocardiography testing in the identification of coronary restenosis: A probability analysis. *Int J Cardiol* 1995;48:239-247.
15. Laarman G, Luijten HE, van Zeyl LG et al. Assessment of "silent" restenosis and long term follow up after successful angioplasty in single vessel coronary artery disease: the value of quantitative exercise electrocardiography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:578-585.
16. Hardoff R, Shefer A, Gips S, et al. Predicting late restenosis after coronary angioplasty by very early (12 to 24 h) thallium 201 scintigraphy: Implications with regard to mechanism of late coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1486-1492.
17. Jain SP, Jain A, Collins TJ et al. Predictors of restenosis: A morphometric and quantitative evaluation by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1994;128:664-673.
18. Breisblatt WM, Barners JV, Weiland F, et al. Incomplete revascularization in multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty: the role for stress thallium-201 imaging. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1183-1190.

- 19.** Hecht HS, Shaw RE, Bruce TR et al. Usefulness of tomographic thallium-201 imaging for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *AM J Cardiol* 1990;66:1314-18.
- 20.** Marie Py, Danchin N, Karcher G et al. Usefulness of exercise SPECT-thallium to detect asymptomatic restenosis in patients who have had angina before coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:571-577.

CAPITULO 9:

ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS I/D, M235T Y APO E EN LA REESTENOSIS TRAS ANGIOPLASTIA CORONARIA CON IMPLANTE DE STENT

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

OBJETIVOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS.

DISCUSIÓN.

CONCLUSIONES.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En 1977 se llevó a cabo la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para el tratamiento de una lesión obstructiva coronaria. Desde entonces, el desarrollo de este procedimiento ha sido muy amplio y en la actualidad la ACTP está incorporada plenamente al arsenal terapéutico de la cardiopatía isquémica, ocupando una amplia franja del mismo que hasta hace poco estaba reservada exclusivamente a la cirugía cardíaca.

Sin embargo, los magníficos resultados iniciales que habitualmente proporciona la ACTP, (superiores al 90%) no siempre son permanentes, apareciendo en algunos pacientes en el curso de los meses posteriores una **reestenosis coronaria**. Este hecho, que se produce entre un 15 y un 30% de los casos según diferentes circunstancias, representa hoy por hoy la mayor limitación de la técnica.

La investigación de posibles factores relacionados con la reestenosis intraestent continúa ocupando gran parte de las publicaciones en cardiología intervencionista,

tanto en los mecanismos que desencadenan esta respuesta proliferativa intimal como en los factores implicados y favorecedores (factores de riesgo coronario, factores relacionados con endoprótesis o relacionados con el procedimiento intervencionista aplicado). En la búsqueda de respuesta a la aparición de reestenosis se han estudiado en los últimos años el papel de determinados polimorfismos genéticos potencialmente relacionados con el proceso biológico de proliferación intimal y reestenosis.

OBJETIVOS:

1.- *Principal:*

Determinar la caracterización genética en cuanto a los polimorfismos I/D del gen de la enzima convertidora de angiotensina, M235T del gen del angiotensinógeno (ambos implicados en la proliferación de células musculares lisas) y relacionados con el metabolismo lipídico como el polimorfismo de apo E en una población seleccionada de pacientes sometidos a revascularización coronaria con implante de stent y estudiar su relación con el desarrollo de reestenosis intraestent.

2.- *Secundarios:*

- a) Valorar la prevalencia de los distintos polimorfismos en pacientes con y sin enfermedad coronaria así como la relación de éstos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo, enfermedad vascular periférica , antecedente familiares de cardiopatía isquémica precoz,...).
- b) Valorar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes sin y con enfermedad coronaria y su relación con la reestenosis intraestent en estos últimos.
- c) Estudiar la relación de factores angiográficos (características de la lesión tratada ,localización, longitud, tipo, flujo TIMI , etc) y del procedimiento (diámetro y longitud del stent, ..) con la aparición de reestenosis.

- d) Analizar la influencia del tratamiento, en especial antiagregante, hipolipemiante e inhibidores de la ECA sobre la reestenosis.

MATERIAL Y METODOS

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- ***Pacientes con enfermedad coronaria sometidos a angioplastia con implante de stent.***

Se trata de conocer la caracterización genética de pacientes sometidos a ACTP con implante de stent en la Unidad de Hemodinámica y Cardiología intervencionista del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y su relación con el desarrollo de una reestenosis. Todos los pacientes, por tanto, deben disponer además del estudio angiográfico durante el procedimiento de implante del stent, de otro estudio diagnóstico posterior que permita establecer la existencia o no de reestenosis del stent.

La realización de un segundo estudio , en nuestro medio ,sólo puede realizarse en pacientes sintomáticos y no en una población no seleccionada por razones asistenciales y económicas. Por ello los pacientes han sido reclutados por dos diferentes vías:

- 1) Pacientes extraídos de los archivos de la Unidad correspondientes a los cuatro últimos años (que cuentan con datos angiográficos cuantitativos) en los que se disponga de un estudio angiográfico post-ACTP posterior al primer mes. Estos pacientes fueron citados en consulta para extracción de muestra sanguínea que permita su caracterización genética.
- 2) Pacientes a los que se implanta un stent y que reingresan después del primer mes de alta para un segundo estudio angiográfico por sospecha de reestenosis. Durante este segundo estudio se les tomará muestra sanguínea para su caracterización genética.

Se excluyen los pacientes del primer mes, porque en este periodo de tiempo las causas de una obstrucción son de etiología diferente, aguda o subaguda, y no por mecanismos crónicos de hiperplasia neointimal.

El proceso proliferativo se considera finalizado totalmente en un máximo de seis meses, por lo que en aquellos pacientes que no presenten reestenosis en la segunda angiografía coronaria solo se incluyeron en el estudio si esta tuvo lugar después de 6 meses.

El total de la población se dividió en dos subgrupos:

grupo A: integrado por los pacientes con reestenosis, y

grupo B, que integra los restantes pacientes, sin reestenosis.

- ***Pacientes sin enfermedad coronaria:***

Se incluyeron pacientes sometidos a angiografía coronaria por sospecha de aterosclerosis o como estudio previo a cirugía de recambio valvular y en los que el resultado fue coronarias normales.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Edad superior a 18 años.
- 2) Evidencia objetiva de isquemia miocárdica (electrocardiográfica, técnicas de medicina nuclear, pruebas de esfuerzo ecocardiográfica o electrocardiográfica,...)
- 3) Angina estable.
- 4) Angina inestable controlada farmacológicamente.
- 5) Síndromes coronarios agudos (angina inestable de menos de 48 horas, infarto agudo de miocardio sin onda Q)
- 6) Consentimiento informado y por escrito del paciente.
- 7) Existencia de al menos una estenosis coronaria superior al 70% que haya sido sometida a dilatación e implante de stent.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Enfermedades asociadas con riesgo de muerte a corto plazo.
- 2) Pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica.

3) Angioplastia sobre injertos coronarios o vasos que reciben un injerto coronario.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y cumple las normas de la declaración de Helsinki.

VALORACIÓN ANGIOGRAFICA

Se realizó según técnica y proyecciones habituales. En el análisis cuantitativo automático sobre imagen digital de las lesiones coronarias se consideraron como significativas aquellas estenosis que superen el 70% del diámetro luminal o el 50% si se trata del tronco común de la arteria coronaria izquierda.

La reestenosis angiográfica se ha definido como la pérdida de al menos el 50% de lo ganado tras la ACTP con stent, según la definición propuesta por el NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute).

En la ventriculografía izquierda se determinaron cuantitativamente los volúmenes telesistólico y telediastólico, la fracción de eyección y las anomalías segmentarias de la contracción de la pared.

En todos los pacientes se recogieron los datos referentes a : localización de la lesión ,tipo, flujo TIMI, longitud , diámetro y número de stents implantados e indicación para el implante (electivo o no).

DATOS CLINICOS

- Se recogieron los datos acerca de *factores de riesgo* :
 - Hipertensión arterial definida como cifras de tensión arterial por encima de 130 mm Hg de presión arterial sistólica y 85 mm Hg de presión arterial diastólica.
 - Diabetes mellitus: cifras de glucemia superiores a 120 mg/dl en ayunas o superiores a 160 mg/dl dos horas después de las comidas.
 - Hiperlipemia: cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl.
 - Tabaquismo.

- Antecedentes personales de cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (en menores de 45 años).

- Además se obtuvieron datos referentes al *tratamiento*:

Se consignó toda la medicación que había recibido el paciente en los quince días previos al intervencionismo coronario y durante los 6 meses siguientes, especialmente en relación con el tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario , hipolipemiantes y uso de fármacos inhibidores de la enzima convertora de angiotensina por su posible influencia en el desarrollo de reestenosis vascular.

DETERMINACION DE LOS DISTINTOS POLIMORFISMOS

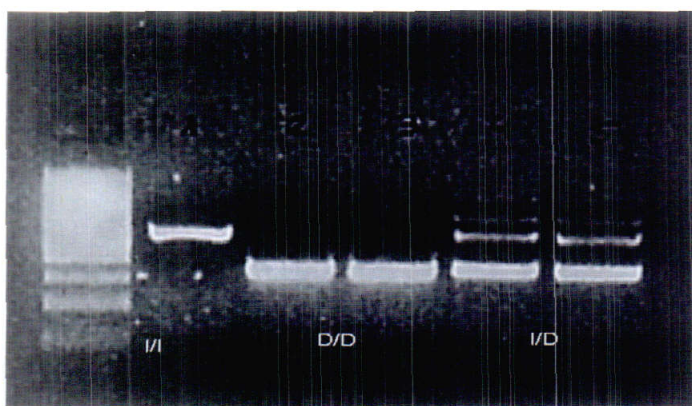
En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó la determinación genética de los polimorfismos I/D, M235T y apo E . El procedimiento seguido para cada uno de ellos se detalla a continuación.

a) Determinación del polimorfismo I/D de la enzima convertora de angiotensina.

El ADN genómico se extrajo a partir de 200 µl de sangre completa con el Kit (QUIAGEN, QUIAmp Blood Kit). El polimorfismo I/D del gen de la angiotensina fue determinado de acuerdo con el método descrito por Rigat et al ⁽¹⁾ . Las secuencias de los primers sentido y antisentido fueron 5'-CTG GAC ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' y 5'- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T- 3', respectivamente. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) se realizó en un volumen final de 50 µl que contenía aproximadamente 500 ng de ADN genómico, 12.5 pmol de cada primer, 500 µmol de dNTP, 1.5 mmol/l Mg Cl₂, 50 mmol/l de KCl, 10 mmol /l de Tris-HCl (pH 8.3), 5%DMSO y 1 U Ampli Taq DNA polimerasa (Perkin –Elmer Cetus). La amplificación se realizó en un termociclador Perkin-Elmer 9600. Las

muestras fueron desnaturalizadas durante un minuto a 94° C y a continuación sometidas a 30 ciclos con los siguientes pasos: 45 segundos a 94°C, 1 minuto a 62 °C y un minuto a 72 °C. Los productos de la PCR se sometieron a electroforesis en gel de agarosa y visualizados directamente con bromuro de etidio.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.



b) Determinación del polimorfismo de apo E.

La determinación del polimorfismo de apo E se realizó utilizando el Kit comercializado por Roche ® (LightCycler-apo E mutation Detection Kit (codon 112 y 158)).

Según este método de determinación, los genotipos homocigotos CGC (en el codon 112 y codon 158) y la sonda específica de hibridación coinciden, resultando en una mayor temperatura de Melting (T_M) alrededor de 62.5 °C o 66 °C respectivamente. Cuando está presente el genotipo homocigoto TGC (en el codon 112 y codon 158) se produce una discordancia y la T_M se sitúa en los 56 °C o 57.5 °C respectivamente. Los genotipos heterocigotos muestran dos picos de Melting con T_M a 56 °C y 62.5 °C ó 57.5°C y 66 °C respectivamente. La diferencia de temperatura entre ambos picos es de 6.5 °C u 8.5 °C .

- Genotipado del codon 112

| | Nº PICOS DE MELTING | TM (° C) | DIFERENCIA DE T ^a ENTRE PICOS DE MELTING |
|---------------------------------|------------------------|-------------|---|
| Genotipo homocigoto (CGC) | 1 | 62.5 | - |
| Genotipo heterocigoto (CGC/TGC) | 2 | 62.5 56 | 6.5 °C |
| Genotipo homocigoto (TGC) | 1 | 56 | - |

- Genotipado del codon 158.

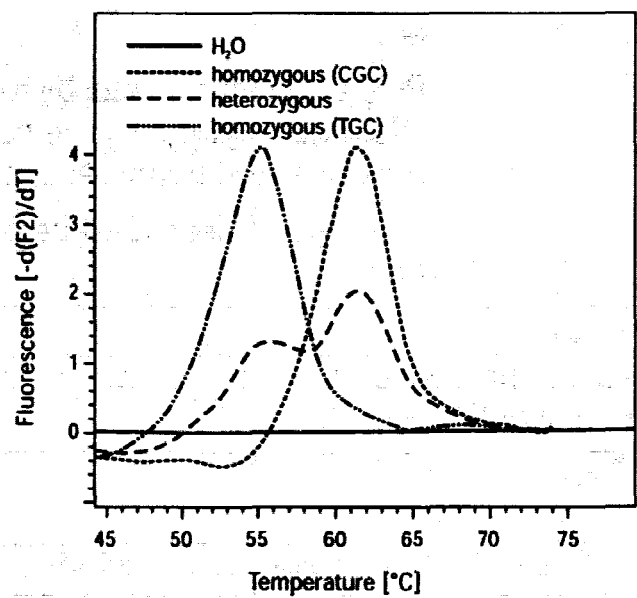
| | Nº PICOS DE MELTING | TM (° C) | DIFERENCIA DE T ^a ENTRE PICOS DE MELTING |
|---------------------------------|------------------------|-------------|---|
| Genotipo homocigoto (CGC) | 1 | 66 | - |
| Genotipo heterocigoto (CGC/TGC) | 2 | 66 57.5 | 8.5 °C |
| Genotipo homocigoto (TGC) | 1 | 57.5 | - |

Los valores de la temperatura de Melting pueden variar ± 2.5 °C en los diferentes experimentos. La diferencia de temperatura entre los picos de melting para los genotipos heterocigotos pueden variar ± 1.5 °C.

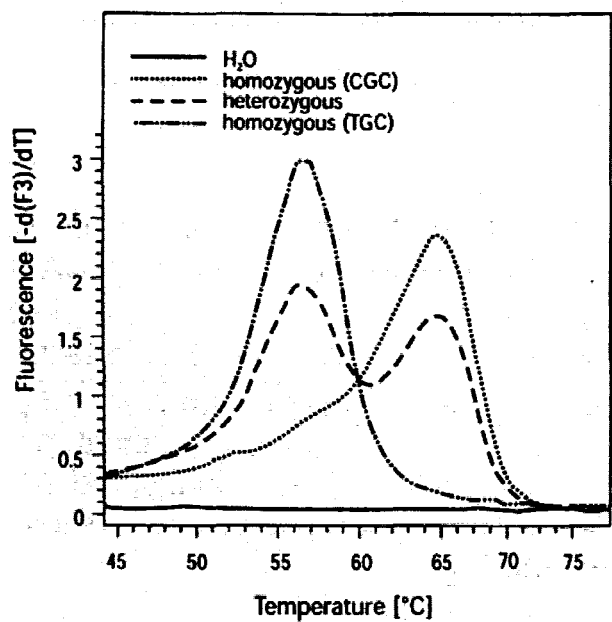
Determinación de alelos:

Los picos de Melting resultantes en los diferentes canales de fluorescencia permite la discriminación entre los genotipos homocigotos y heterocigotos.

Genotipado del codon 112.



Genotipado del codon 158

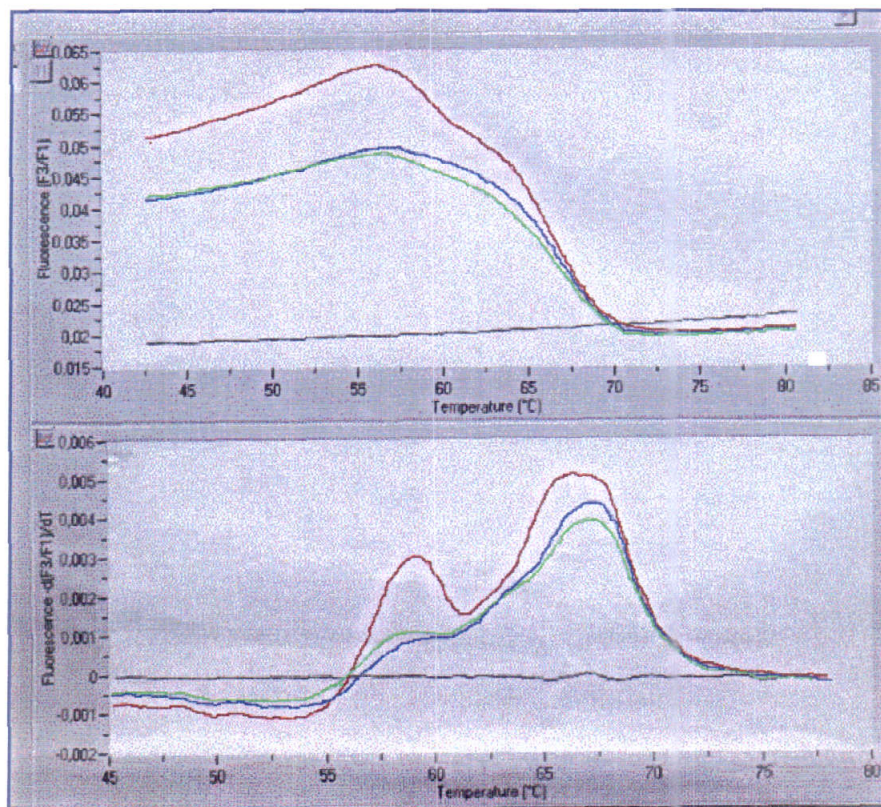


RESULTADOS

| GENOTIPO DEL CODON 112 | GENOTIPO DEL CODON 158 | ALELOS |
|------------------------|------------------------|--------|
| TGC | TGC | E2/E2 |
| TGC | CGC | E3/E3 |
| CGC | CGC | E4/E4 |
| TGC | CGC/TGC | E2/E3 |
| CGC/TGC | CGC/TGC | E2/E4 |
| CGC/TGC | CGC | E3/E4 |

Ejemplo:

La curva de línea roja corresponde a E2/E3, las curvas azul y verde a E3/E3.



c) Determinación del polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno.

El análisis de este polimorfismo se realizó mediante el sistema PCR-ARMS(sistema de mutación refractaria a la amplificación) ⁽²⁾, y se realizaron dos amplificaciones independientes , una para el alelo M (5'CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCCIA3') y otra para el alelo T (5'CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCCIG3'), diseñados según la secuencia del gen de AGT (3). Para aumentar la especificidad de la amplificación se cambió la penúltima base, sustituyéndose C por T (base subrayada) como recomienda Newton et al (2). El cebador común utilizado en ambas amplificaciones fue 5'CCGTTTGTCCCAGGGCCTGGCTCTCT3', amplificando un fragmento de 165 pares de bases.

La reacción de PCR fue realizada en un volumen final de 10µl con 100 ng de ADN genómico, tampón de PCR 1X (10 mM de Tris-HCl, pH 9; 2 mM de MgCl₂ y 50 mM de ClK) , 5 pmol de cada uno de los cebadores, 200 µM de cada uno de los dNTP, un 5% de glicerol, 100 µg/ml de rojo cresol y 0.1 U de Taq-polimerasa (Pharmacia,Barcelona). La reacción en cadena de polimerasa se realizó en un termociclador GeneAmp PCR System 9600 (Perkin –Elmer Hispania, Barcelona) bajo las siguientes condiciones:5 minutos de desnaturalización a 95 °C , 30 ciclos de un minuto a 95°C , 2 minutos a 61°C , 2 minutos a 72°C y 7 minutos de extensión final a 72 °C. El producto de PCR fue visualizado en gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS:



ANÁLISIS ESTADISTICO

Hemos utilizado en primer lugar estadística descriptiva de las variables cualitativas mediante el uso de frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Las variables cuantitativas que así lo han requerido por no seguir una distribución normal tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov se han expresado mediante percentil 50 (mediana) y rango intercuartilico (P25-P75).

Las comparaciones entre los grupos de estudios en las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para la comparación de variables cuantitativas según grupo de estudio utilizamos la U-de Mann Whitney. Para valorar el efecto de los distintos polimorfismos sobre el grado de reestenosis se ha empleado el test de Kruskal-Wallis. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

La población global de estudio consta de 86 pacientes.

El grupo con enfermedad coronaria sometida a revascularización lo componen 74 pacientes, 18 mujeres y 56 hombres con edad media de $57,7 \pm 9,5$ años. El 45.9% (34 pacientes) de los pacientes presentaban enfermedad de más de un vaso. Fueron revascularizadas un total de 89 lesiones. Este grupo va a ser sobre el que se realicen la mayoría de los análisis posteriores.

En ocho pacientes la fracción de eyección estaba moderadamente deprimida (40-55%), un paciente con fracción de eyección severamente deprimida ($< 30\%$) y el resto presentaban una fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal ($> 55\%$).

De los 74 pacientes revascularizados incluidos en el presente estudio, 40 pertenecen al grupo con reestenosis y 34 pacientes no presentaron reestenosis en el seguimiento.

Se incluyó además un grupo de 12 pacientes (5 varones y 7 mujeres) sin enfermedad coronaria en la angiografía en los que se realizó tipificación de los mismos polimorfismos del estudio y análisis de factores de riesgo.

1.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION:

Los factores de riesgo cardiovascular de la población global de estudio se resumen en la tabla 1.

En ella observamos una distinta prevalencia en los factores de riesgo en ambos grupos. En el grupo de pacientes sin enfermedad coronaria en la angiografía el factor de riesgo predominante es la hipertensión arterial. La hiperlipemia es significativamente mayor en los pacientes con enfermedad coronaria ($p = 0,004$). Asimismo este grupo de pacientes tienen con mayor frecuencia antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz ($p = 0,03$). Aunque otros factores de riesgo como la diabetes o el tabaquismo es más prevalente en sujetos ateroscleróticos, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

2.-MOTIVO DE ESTUDIO ANGIOGRAFICO:

De los 74 pacientes incluidos 58 (78,8%) se encontraban en situación de angina inestable y en 2 pacientes el procedimiento de revascularización se realizó de forma urgente.

De los 12 pacientes del grupo de coronarias normales, en 4 la angiografía se realizó por angina inestable, angina estable en 2 pacientes y el resto (6 pacientes) como estudio previo a cirugía de recambio valvular.

3.- PERFIL GENÉTICO DE LA POBLACIÓN GENERAL (tabla 2):

La distribución de los distintos **genotipos del polimorfismo I/D de la enzima convertora de angiotensina** difiere en los dos grupos de pacientes. En los pacientes con enfermedad aterosclerótica aparece con mayor frecuencia el alelo D, 86.5% frente al 58% de los pacientes sin enfermedad coronaria. Del mismo modo el genotipo homocigoto I/I es más frecuente en sujetos con coronarias normales 42% frente a 13.5 % en pacientes isquémicos ($p=0,03$).

En el **polimorfismo de apo E** no se observaron diferencias , el 56.8% de pacientes con enfermedad coronaria poseen el alelo E2 o E4 frente al 33.4 % de pacientes con coronarias normales ($p=0,13$)

Con respecto al **polimorfismo M235T del angiotensinógeno** no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sujetos portadores y no portadores de alelo T , 80% portadores de alelo T en pacientes con aterosclerosis coronaria y 92% en coronarias normales ($p=0,08$).

Tabla 1: Factores de riesgo en pacientes con y sin enfermedad coronaria.

| FACTOR DE RIESGO | | Grupo estudio | Grupo coronarias | p |
|--|----------------|---------------|---------------------|--------|
| | | n= 74 (%) | normales n=12(%) | |
| Tabaco | Fumador activo | 23 (31,08) | 2 (16,6) | 0,3 |
| | Exfumador | 17 (22,9) | 2 (16,6) | |
| | No fumador | 32 (43,2) | 8 (66,6) | |
| Obesidad | | 14 (18,9) | 3 (25) | 0,4 |
| Hipertensión arterial | | 37 (50) | 5 (41,6) | 0,5 |
| Diabetes mellitus | | 27 (36,4) | 2 (16,6) | 0,3 |
| Hiperlipemia | | 45 (60,8) | 2 (16,6) | 0,004* |
| Enfermedad vascular periférica | | 4 (5,4) | 0 (0) | 0,9 |
| Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. | | 28 (37,8) | 1 (8,3) | 0,03* |

Tabla 2: Distribución de genotipos en pacientes con y sin enfermedad coronaria.

La significación estadística se ha calculado para sujetos con alelo D vs no D (en caso de polimorfismo de ECA), T vs no T (en polimorfismo de angiotensinógeno) y E2 o E4 vs ausencia de E2 o E4 (en caso de apo E).

| | | Población estudio | Coronarias normales | p |
|-------------------------|-------|-------------------|---------------------|-------|
| | | N(%) | N(%) | |
| Polimorfismo I/D de ECA | | | | |
| | D/D | 35 (47,2) | 2 (16,6) | 0,03* |
| | I/D | 29 (39,2) | 5 (41,6) | |
| | I/I | 10 (13,5) | 5 (41,6) | |
| Polimorfismo apo E | | | | |
| | E2/E2 | 0 (0) | 0 (0) | 0,13 |
| | E3/E3 | 32 (43,2) | 8 (66,6) | |
| | E4/E4 | 1 (1,3) | 0 (0) | |
| | E2/E3 | 30 (40,5) | 2 (16,6) | |
| | E2/E4 | 1 (1,3) | 0 (0) | |
| | E3/E4 | 10 (13,5) | 2 (16,6) | |
| Polimorfismo M235T | | | | |
| | M/M | 17 (22,9) | 1 (8,3) | 0,08 |
| | M/T | 33 (44,5) | 8 (66,6) | |
| | T/T | 24 (32,4) | 3 (25) | |

4.- CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS GENERALES DEL GRUPO DE ESTUDIO:

Fueron revascularizadas un total de 89 lesiones en 74 pacientes.

La **localización** de estas lesiones fue la siguiente: 2 lesiones de tronco común izquierdo, 46 lesiones de arteria descendente anterior, 19 en arteria circunfleja y 22 lesiones de arteria coronaria derecha.

Las **características** de estas lesiones según la **clasificación de la AHA/ACC** fue: una lesión tipo A, 16 lesiones tipo B1, 58 lesiones tipo B2 y 14 lesiones tipo C.

En 37 lesiones la **longitud del segmento estentado** fue superior a 20 mm y en las 52 restantes menor o igual a 20 mm.

El **diámetro de los vasos** sometidos a angioplastia osciló entre 2.5 y 4 mm. Hubo 36 lesiones con diámetro del vaso superior a 3 mm y 53 con diámetro inferior o igual a 3 mm.

La gran mayoría de las lesiones (84 lesiones) no presentaban **calcio** visible angiográficamente. Se visualizó imagen de **trombo** intraluminal en 14 lesiones.

La mayoría de los vasos presentaban **flujo TIMI 3** (77 lesiones), en 4 flujo TIMI 2, un caso con flujo TIMI 1 y 7 casos con flujo TIMI 0.

La **indicación para la colocación de stent** fue electiva en 83 lesiones y no electiva en 6 (implantado por disección tras dilatación con balón).

5.-RELACION ENTRE FACTORES DE RIESGO Y REESTENOSIS:

La tabla 3 muestra los distintos factores de riesgo en los pacientes con y sin reestenosis. Entre los pacientes con reestenosis fueron más frecuentes el sexo femenino (32.5 % vs 14.7 %), la diabetes (45% vs 26%) y los antecedentes personales de cardiopatía isquémica (47.5% vs 26.5 %), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 3: Relación entre factores de riesgo cardiovascular y reestenosis intraestent.

| | Reestenosis n = 40(%) | No reestenosis n =34(%) | p |
|---|--------------------------|----------------------------|------|
| Sexo | | | |
| Mujer | 13(32.5) | 5(14.7) | 0.10 |
| Hombre | 27(67.5) | 29(85.3) | |
| Diabetes | 18(45) | 9(26) | 0.14 |
| Hipertensión arterial | 21(52.5) | 16(47) | 0.83 |
| Hiperlipemia | 26(65) | 19(56) | 0.62 |
| Tabaquismo | 14(35) | 9(26.5) | 0.69 |
| Obesidad | 8(20) | 6(17.6) | 0.89 |
| Cardiopatía isquémica previa | 19(47.5) | 9(26.5) | 0.12 |
| Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica | 35(87.5) | 28(82.3) | 0.32 |
| Enfermedad vascular periférica | 2(5) | 2(6) | 0.58 |

6.- INDICACIONES DE REVASCULARIZACION Y REESTENOSIS:

No hubo diferencias significativas entre los pacientes revascularizados por angina inestable (44.4% vs 58.9%,p=0.32) o estable (59% vs 45%, p=0.33) y la aparición de reestenosis.

Tampoco entre el tipo de procedimiento , la mayoría reglados (20% vs 57%,p=0.69).

7.- FLUJO TIMI Y REESTENOSIS:

Del total de 89 lesiones, 13 presentaban compromiso de flujo antes de la angioplastia (flujo TIMI < 3). De ellas 8 pertenecen al grupo sin reestenosis (19%) y 5 al grupo con reestenosis (10.6%), p=ns.

8.-RELACION ENTRE FACTORES DE RIESGO Y POLIMORFISMOS.

- *Polimorfismo I/D de la enzima convertora de angiotensina y factores de riesgo (tabla 4).*

No se han encontrado asociación entre los diferentes genotipos del polimorfismo I/D de la enzima convertora de angiotensina y los distintos factores de riesgo. Sí fue significativamente mayor el numero de hombres portadores del genotipo I/I (17.9 % frente a 0% en mujeres, $p=0.04$).

- *Polimorfismo M235T de angiotensinógeno y factores de riesgo (tabla 5).*

Sólo se encontraron diferencias significativas en la historia de cardiopatía isquémica previa , menos predominante entre portadores del alelo T (89% de pacientes sin cardiopatía isquémica previa frente al 62% de pacientes portadores de alelo T y antecedentes de cardiopatía isquémica , $p =0.02$). No hubo diferencias en el resto de factores de riesgo.

- *Relación polimorfismo de apo E y factores de riesgo (tabla 6).*

Aquellos pacientes con cardiopatía isquémica previa eran con mayor frecuencia portadores del alelo E2 o E4 , 62.2% frente a 53% en pacientes sin cardiopatía isquémica previa conocida, $p=0.04$.

No hubo otras diferencias significativas.

Tabla 4: Relación entre polimorfismo I/D y factores de riesgo cardiovascular.

| | D/D | I/D | I/I | p |
|--|-----------|----------|----------|-------|
| Sexo | | | | |
| Mujer | 10(55.6) | 8(44.4) | 0(0) | 0.04* |
| Hombre | 25 (44.6) | 21(37.5) | 10(17.9) | |
| Tabaquismo | | | | |
| Si | 12(50) | 7(29.2) | 5(20.8) | 0.6 |
| No | 16(50) | 14(43.8) | 2(6.3) | |
| Obesidad | | | | |
| Si | 9(64.3) | 5(35.7) | 0(0) | 0.1 |
| No | 26(43.3) | 24(40) | 10(16.7) | |
| Hipertensión | | | | |
| Si | 17(44.7) | 16(42.1) | 5(13.2) | 0.6 |
| No | 18(50) | 13(36.1) | 5(13.9) | |
| Diabetes | | | | |
| Si | 11(40.7) | 13(48.1) | 3(11.1) | 0.52 |
| No | 24(51.1) | 16(34) | 7(14.9) | |
| Hiperlipemia | | | | |
| Si | 23(50) | 18(39.1) | 5(10.9) | 0.30 |
| No | 12(42.9) | 11(39.3) | 5(17.9) | |
| Enfermedad vascular periférica | | | | |
| Si | 1(25) | 1(25) | 2(50) | 0.19 |
| No | 29(46) | 26(41.3) | 8(12.7) | |
| Cardiopatía isquémica previa | | | | |
| Si | 13(44.8) | 13(44.8) | 3(10.3) | 0.67 |
| No | 17(44.7) | 14(36.8) | 7(18.4) | |
| Antecedentes familiares de cardiopatía Isquémica | | | | |
| Si | 1(50) | 1(50) | 0(0) | 0.72 |
| No | 29(44.6) | 26(40) | 10(15.4) | |

* Cálculos realizados para sujetos portadores de alelo D vs no D.

Tabla 5: Relacion entre polimorfismo M235T y factores de riesgo cardiovascular.

| | M/M | M/T | T/T | p |
|--|----------|----------|----------|-------|
| Sexo | | | | |
| Mujer | 4(22.2) | 10(55.6) | 4(22.2) | 0.6 |
| Hombre | 13(23.2) | 23(41.1) | 20(35.7) | |
| Tabaquismo | | | | |
| Si | 5(20.8) | 10(41.7) | 9(37.5) | 0.7 |
| No | 6(18.8) | 15(46.9) | 11(34.4) | |
| Obesidad | | | | |
| Si | 4(28.6) | 6(42.9) | 4(28.6) | 0.4 |
| No | 13(21.7) | 27(45) | 20(33.3) | |
| Hipertensión | | | | |
| Si | 11(28.9) | 16(42.1) | 11(28.9) | 0.21 |
| No | 6(16.7) | 17(47.2) | 13(36.1) | |
| Diabetes | | | | |
| Si | 7(25.9) | 13(48.1) | 7(25.9) | 0.65 |
| No | 10(21.3) | 20(42.6) | 17(36.2) | |
| Hiperlipemia | | | | |
| Si | 12(26.1) | 21(45.7) | 13(28.3) | 0.55 |
| No | 5(17.9) | 12(42.9) | 11(39.3) | |
| Enfermedad vascular periferica | | | | |
| Si | 1(25) | 2(50) | 1(25) | 0.67 |
| No | 15(23.8) | 27(42.9) | 21(33.3) | |
| Cardiopatía isquemica previa | | | | |
| Si | 11(37.9) | 12(41.4) | 6(20.7) | 0.02* |
| No | 5(13.2) | 17(44.7) | 16(42.1) | |
| Antecedentes familiares de cardiopatía Isquemica | | | | |
| Si | 0(0) | 1(50) | 1(50) | 0.57 |
| No | 16(24.6) | 28(43.1) | 21(32.3) | |

* Significación calculada para sujetos portadores de alelo T vs noT.

Tabla 6: Relación entre polimorfismo de apo E y factores de riesgo cardiovascular.

| | | E2/E3 | E2/E4 | E3/E3 | E3/E4 | E4/E4 | p |
|---|----|----------|--------|----------|---------|--------|-------|
| Sexo | | | | | | | |
| Mujer | | 6(33.3) | 0(0) | 8(44.4) | 3(16.7) | 1(5.6) | 0.9 |
| Hombre | | 24(42.9) | 1(1.8) | 24(42.9) | 7(12.5) | 0(0) | |
| Tabaquismo | | | | | | | |
| | Si | 6(25) | 0(0) | 15(62.5) | 2(8.3) | 1(4.2) | 0.4 |
| | No | 16(50) | 1(3.1) | 11(34.4) | 4(12.5) | 0(0) | |
| Obesidad | | | | | | | |
| | Si | 6(42.9) | 1(7.1) | 5(35.7) | 1(7.1) | 1(7.1) | 0.4 |
| | No | 24(40) | 0(0) | 27(45) | 9(15) | 0(0) | |
| Hipertensión | | | | | | | |
| | Si | 15(39.5) | 1(2.6) | 17(44.7) | 5(13.2) | 0(0) | 0.8 |
| | No | 15(41.7) | 0(0) | 15(41.7) | 5(13.9) | 1(2.8) | |
| Diabetes | | | | | | | |
| | Si | 11(40.7) | 0(0) | 13(48.1) | 3(11.1) | 0(0) | 0.5 |
| | No | 19(40.4) | 1(2.1) | 19(40.4) | 7(14.9) | 1(2.1) | |
| Hiperlipemia | | | | | | | |
| | Si | 17(37) | 1(2.2) | 20(43.5) | 7(15.2) | 1(2.2) | 0.95 |
| | No | 13(46.4) | 0(0) | 12(42.9) | 3(10.7) | 0(0) | |
| Enfermedad vascular periférica | | | | | | | |
| | Si | 1(25) | 0(0) | 0(0) | 3(75) | 0(0) | 0.67 |
| | No | 26(41.3) | 0(0) | 29(46) | 7(11.1) | 1(1.6) | |
| Cardiopatía isquémica previa | | | | | | | |
| | Si | 16(55.2) | 0(0) | 11(37.9) | 2(6.9) | 0(0) | 0.04* |
| | No | 11(28.9) | 0(0) | 18(47.4) | 8(21.1) | 1(2.6) | |
| Antecedentes familiares cardiopatía isquémica | | | | | | | |
| | Si | 1(50) | 0(0) | 0(0) | 1(50) | 0(0) | 0.31 |
| | No | 26(40) | 0(0) | 29(44.6) | 9(13.8) | 1(1.5) | |

* Cálculos realizados para sujetos portadores de E2 o E4 versus no portadores de E2 ni E4.

9.-RELACION ENTRE DISTINTAS CARATERISTICAS DE LESION Y REESTENOSIS (tabla 7).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la localización de las lesiones, tipo de lesión, presencia de calcio, trombo o disección ni en la indicación en el implante de stent entre lesiones con y sin reestenosis.

Tabla 7: Relación entre características de las lesiones y reestenosis.

| | Reestenosis (n =46) | No reestenosis(n =43) | p |
|------------------|------------------------|--------------------------|------|
| Localización | | | |
| TCI | 0(0) | 2(4.7) | 0.45 |
| ADA | 27(59) | 19(44.3) | |
| CX | 8(17) | 11(25.5) | |
| CD | 11(24) | 11(25.5) | |
| Tipo lesión | | | |
| A | 0(0) | 1(2.3) | 0.56 |
| B1 | 6(13) | 10(23.2) | |
| B2 | 33(71.7) | 25(58.1) | |
| C | 7(15.3) | 7(16.2) | |
| Calcificación | 1(2.7) | 1(2.3) | 0.71 |
| Trombo | 6(13) | 8(18.6) | 0.38 |
| Diseccion | 2(4.3) | 0(0) | 0.28 |
| Indicación stent | | | |
| Electivo | 39(51.3) | 37(48.7) | 0.86 |
| Disección | 5(83.3) | 1(16.7) | |

10.-RELACION ENTRE NUMERO TOTAL DE LESIONES Y REESTENOSIS.

No existió relación entre el numero de lesiones revascularizadas y la aparición de reestenosis (p= 0.30).

11.- RELACION ENTRE NUMERO TOTAL DE LESIONES Y POLIMORFISMOS:

No se ha encontrado relación entre el número de lesiones revascularizadas por paciente y ninguno de los polimorfismos estudiados (tabla 8).

Tabla 8: Relación entre número total de lesiones y polimorfismos.

| | Percentiles | | | p |
|--------------------|-------------|------|------|------|
| | 25 | 50 | 75 | |
| Polimorfismo I/D | | | | |
| D/D | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 0.81 |
| I/D | 1.00 | 1.00 | 2.00 | |
| I/I | 1.00 | 1.50 | 2.00 | |
| Polimorfismo apo E | | | | |
| E2/E3 | 1.00 | 1.50 | 3.00 | 0.47 |
| E3/E3 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | |
| E3/E4 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | |
| Polimorfismo M235T | | | | |
| M/M | 1.00 | 1.50 | 2.75 | 0.57 |
| M/T | 1.00 | 1.00 | 2.00 | |
| T/T | 1.00 | 2.00 | 2.00 | |

**12.- RELACIÓN ENTRE DIAMETRO Y LONGITUD DEL SEGMENTO
ESTENTADO Y REESTENOSIS:**

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre **reestenosis y diámetro de stent** inferior a 3 mm (p= 0.014). Los diámetros de stent oscilan entre 3 – 3.5 – 3.5 en aquellas lesiones sin reestenosis y 3 – 3- 3.25 en lesiones que desarrollan posteriormente reestenosis (percentil 25, 50 y 75 respectivamente).

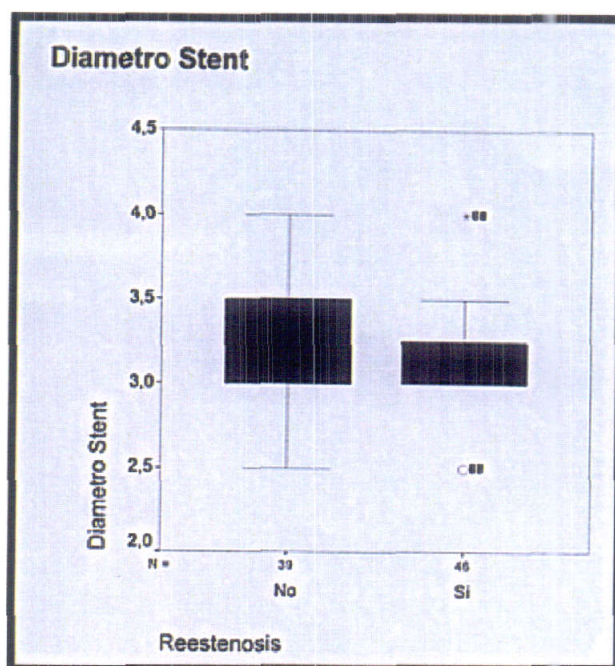


GRAFICO 1

En cuanto a la **longitud del segmento estentado**, osciló entre 15 mm (percentil 25) y 25 mm (percentil 75) en pacientes sin reestenosis y entre 15 mm (p25) y 25.5 mm (p75) en los que presentaron reestenosis ($p=0.112$).

13.- ANALISIS CUANTITATIVO DIGITAL (QCA).

Se realizó análisis cuantitativo digital de las lesiones pre , postprocedimiento y en la segunda angiografía en 37 lesiones, 15 sin reestenosis y 22 con reestenosis.

Se estudió de esta forma la correlación entre parámetros como ganancia aguda con la reestenosis y la relación entre diámetro luminal mínimo tras angioplastia, pérdida tardía y diámetro luminal mínimo en el seguimiento con los distintos polimorfismos.

- La **ganancia aguda** fue similar en lesiones con y sin reestenosis , siendo de 1.05 –1.9 (p25-p75) en lesiones sin reestenosis y de 1.36 – 2.38 (p25-p75) en lesiones con reestenosis ($p=0.13$).

- Relación entre diametro luminal mínimo postprocedimiento y polimorfismos (Tabla 9).

Tabla 9: DLM (diámetro luminal mínimo) post angioplastia en relación con polimorfismos.

| | DLM POSTANGIOPLASTIA | | | p |
|--------------------|----------------------|-------------------|------|------|
| | 25 | Percentiles 50 | 75 | |
| Polimorfismo I/D | | | | |
| D/D | 2.27 | 2.86 | 3.26 | 0.67 |
| I/D | 2.22 | 2.40 | 3.02 | |
| I/I | - | - | - | |
| Polimorfismo apo E | | | | |
| E2/E3 | 2.23 | 2.52 | 3.11 | 0.44 |
| E3/E3 | 2.23 | 2.70 | 3.22 | |
| E3/E4 | 2.54 | 2.90 | - | |
| Polimorfismo M235T | | | | |
| M/M | 1.93 | 2.59 | 3.12 | 0.74 |
| M/T | 2.39 | 2.80 | 3.08 | |
| T/T | 2.16 | 2.27 | 3.34 | |

- Relacion entre perdida tardia como medida de reestenosis y diámetro luminal mínimo en el seguimiento y polimorfismos.

Polimorfismo M235 T :

Se observa un menor grado de pérdida tardía en los homocigotos para el alelo T, con una media de 0.77 ± 0.50 mm , mientras que en los homocigotos M/M es de 1.49 ± 1.21 mm y en los heterocigotos M/T es de 1.34 ± 0.83 mm, aunque la diferencia no llega a alcanzar significación estadística ($p=0.07$) (Gráfico 2). La tabla refleja además los datos de diámetro luminal mínimo y porcentaje de estenosis en la angiografía de seguimiento en los distintos genotipos. Observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de estenosis en la angiografía de seguimiento siendo menor en homocigotos T frente a homocigotos M ($p=0.02$).

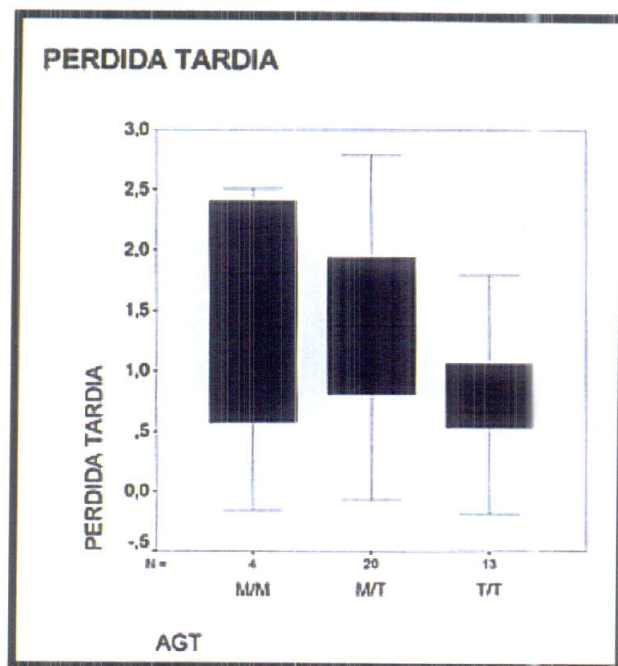


Gráfico 2

Tabla : Datos de análisis cuantitativo en angiografía de seguimiento.

| | Genotipo M/M (n= 4) | Genotipo M/T (n=20) | Genotipo T/T (n=13) | p* |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Diametro luminal mínimo | 1.20 ± 1.16 | 1.39 ± 0.77 | 1.93 ± 0.77 | 0.16 |
| Pérdida tardía | 1.49 ± 1.21 | 1.34 ± 0.83 | 0.77 ± 0.50 | 0.07 |
| Porcentaje de estenosis | 64.29 ± 30.97 | 53.02 ± 25.22 | 32.20 ± 16.93 | 0.02 |

* Significación estadística calculada para M/M versus T/T

Polimorfismo I/D:

El análisis cuantitativo realizado en 37 lesiones sólo incluye un caso homocigoto I/I por lo que no se han podido comparar adecuadamente los tres genotipos. No obstante entre genotipos D/D e I/D no se observaron diferencias significativas como se muestra en la siguiente tabla.

Datos de la angiografía de seguimiento según genotipo

| | Genotipo D/D (n= 19) | Genotipo I/D (n=17) | p |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------|
| Diámetro luminal mínimo | 1.58 ± 0.79 | 1.43 ± 0.87 | 0.52 |
| Pérdida tardía | 1.19 ± 0.69 | 1.19 ± 0.92 | 0.99 |
| Porcentaje de estenosis | 47.37 ± 23.12 | 49.18 ± 27.74 | 0.83 |

Polimorfismo apo E:

En la siguiente tabla recogemos los resultados de QCA en la angiografía de seguimiento comparando aquellos sujetos portadores de alelo E2 o E4 frente ausencia de los mismos.

| | Alelo E2 o E4 + | Alelo E2 o E4 - | p |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------|
| Diámetro luminal mínimo | 1.77 ± 0.82 | 1.38 ± 0.83 | 0.15 |
| Pérdida tardía | 0.93 ± 0.69 | 1.35 ± 0.87 | 0.11 |
| Porcentaje de estenosis | 42.60 ± 20.38 | 51.90 ± 28.10 | 0.26 |

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre portadores de alelo E2 o E4 en cuanto a pérdida tardía o porcentaje de estenosis en el seguimiento.

14.-RELACION POLIMORFISMOS Y REESTENOSIS (ANALISIS POR LESION)

- Polimorfismo I/D de la ECA y reestenosis(tabla 10):

No se ha encontrado asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la enzima convertidora de angiotensina y la aparición de reestenosis tras angioplastia coronaria con stent.

Tabla 10: Relación entre polimorfismo I/D y reestenosis.

| Genotipo | Reestenosis | No reestenosis | p |
|----------|-------------|----------------|------|
| D/D | 22(47.8) | 20(46.5) | 0.5* |
| I/D | 19(41.3) | 17(39.5) | |
| I/I | 5(10.9) | 6(14) | |

*alelo D frente a no D.

- Polimorfismo M235T de angiotensinogeno y reestenosis (tabla 11).

En el caso del polimorfismo M235T del angiotensinógeno encontramos una asociación entre la homocigosidad para el alelo T y la ausencia de reestenosis.

Tabla 11: Relación entre polimorfismo M235T y reestenosis.

| Genotipo | Reestenosis | No reestenosis | p |
|----------|-------------|----------------|-------|
| M/M | 9(19.5) | 8(18.6) | 0.04* |
| M/T | 26(56.5) | 14(32.5) | |
| T/T | 11(24) | 21(48.8) | |

*Genotipo T/T vs M/M

- **Polimorfismo apo E y reestenosis (tablas 12 y 13).**

No se han observado diferencias en el desarrollo de reestenosis y el polimorfismo de apo E.

Tabla 12: Distribución general de genotipos en ambos grupos (con y sin reestenosis)

| Genotipo | Reestenosis | No reestenosis |
|----------|-------------|----------------|
| E2/E3 | 14(30.4) | 22(51.1) |
| E2/E4 | 0(0) | 1(2.3) |
| E3/E3 | 25(54.3) | 15(34.8) |
| E3/E4 | 6(13) | 5(11.6) |
| E4/E4 | 1(2.2) | 0(0) |

Tabla 13: Distribución agrupada de genotipos en funcion de alelos E2 y E4 para calculo de diferencias.

| | Reestenosis (n=46) | No reestenosis (n=43) | p* |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|-----|
| Presencia de alelo E2 o E4 | 21(45.65) | 28 (65.11) | 0.9 |
| Ausencia de alelo E2 o E4 | 25 (54.34) | 15 (34.88) | |

*Cálculos realizados para alelos E2 o E4 frente a ausencia de E2 o E4.

15.-TRATAMIENTO Y REESTENOSIS

Pudimos obtener los datos acerca del tratamiento seguido tras la angioplastia en el 85% de los pacientes.

- ***Tratamiento antiagregante:***

Todos los pacientes excepto 3 estaban bajo tratamiento con ácido acetil salicílico. En 22% de pacientes en combinación con clopidogrel y en 65% en combinación con ticlopidina.

De los 35 pacientes con reestenosis el 22 (63%) estaba en tratamiento con ticlopidina frente al 86% de los pacientes sin reestenosis ($p=0.04$).

Con respecto a clopidogrel el 37 % de los pacientes con reestenosis tomaban clopidogrel frente al 14% sin reestenosis ($p=0.03$).

- ***Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:***

Solo 8 pacientes tomaban IECAs , 4 del grupo de reestenosis y 4 del grupo sin reestenosis. De los pacientes sin este tratamiento, el 56,4% pertenecían al grupo de reestenosis y 43.6% al grupo sin reestenosis. No hubo diferencias en la aparición de reestenosis según estuvieran o no en tratamiento con este grupo de fármacos ($p= 0,51$).

- ***Tratamiento hipolipemiante:***

Veintiocho pacientes tomaban algún tipo de hipolipemiante , 17 (61%) del grupo de reestenosis y 11 (39%) del grupo sin reestenosis, $p= 0.46$.

DISCUSION

DISTRIBUCION DE POLIMORFISMOS EN LA POBLACION .

La distribución de los distintos **genotipos del gen de la ECA** cumple las leyes de equilibrio de Hardy-Weinberg y no difiere de la descrita en otros trabajos para poblaciones de raza blanca ⁽⁴⁾ . En otros grupos poblacionales como indios o polinesios la frecuencia del alelo D es mucho más baja ⁽⁵⁾ . En nuestro estudio la frecuencia del genotipo D/D es mayor a la descrita por Fernández-Llama et al ⁽⁶⁾ pero similar a la encontrada por Martínez et al ⁽⁷⁾ y Pamies et al ⁽⁸⁾ . En cualquier caso en el presente estudio y como se describe en el apartado de material y métodos para la determinación del polimorfismo I/D , en todas las reacciones de PCR se añadió un 5% de DMSO (dimetil sulfoxido) para potenciar la amplificación del alelo I y evitar la clasificación errónea de genotipos I/D como D/D.

Esta distribución de genotipos es diferente a la observada en el grupo de pacientes sin enfermedad coronaria en el que la presencia de alelo D es significativamente menor ($p=0,03$).

La distribución que presentan los **genotipos del gen del angiotensinógeno** es diferente a la que encontramos publicada en otros trabajos ⁽⁷⁻¹⁰⁾ con una mayor prevalencia del genotipo homocigoto para el alelo T . Quizás sea debido a que se trata de grupos diferentes de población (pacientes con cardiopatía isquémica en el presente trabajo frente a hipertensos o controles sanos en los trabajos publicados en el ámbito nacional y pacientes germanos en el trabajo de Völzke et al).

Con respecto al grupo de sujetos con coronarias normales la prevalencia del alelo T es inferior aunque no se encontraron diferencias significativas con respecto a los pacientes con enfermedad coronaria.

En cuanto a la distribución de **genotipos de apo E** encontramos que la frecuencia del genotipo E2/E3 es superior a la publicada por Dzimiri et al ⁽¹¹⁾ en la población saudí , en la que el genotipo homocigoto E3 es claramente mayoritario mientras que en nuestro estudio la prevalencia de E2/E3 es similar a E3/E3 aunque éste último es ligeramente superior (40,5% para E2/E3 y 43% para E3/E3). En el grupo de pacientes con coronarias normales la distribución difiere de los pacientes con enfermedad coronaria en nuestro medio (aunque no existen diferencias entre portadores y no portadores de alelo E2 o E4) y es similar a la descrita en la población saudí.

RELACION ENTRE POLIMORFISMOS Y FACTORES DE RIESGO.

En nuestro estudio no hemos encontrado relación entre factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes o dislipemia) y los distintos polimorfismos. Algunos trabajos han relacionado el polimorfismo del gen de la ECA con la hipertensión arterial en varones ⁽¹²⁻¹⁴⁾ , el riesgo de infarto de miocardio ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica ⁽⁸⁾ . Es el alelo D sobre todo en su forma homocigota el asociado con niveles superiores de enzima conversora de angiotensina tisular y plasmática y con hipertensión arterial. Sin embargo otros trabajos que incluyen un numero importante de sujetos no han encontrado asociación entre hipertensión y el locus del gen de la ECA ^(4,19-21) . En nuestro caso al igual que en otros trabajos publicados por nuestro grupo ⁽⁸⁾ tampoco hemos encontrado esta relación.

Los niveles plasmáticos de angiotensinógeno son mayores en presencia de uno o dos alelos T en el polimorfismo M235T ⁽²²⁻²³⁾ . No se ha encontrado asociación significativa entre factores de riesgo y genotipos de angiotensinógeno excepto para la hipertensión arterial diastólica en el trabajo de Winkelman et al ⁽²²⁾ . Otros estudios como los publicados por Pamies et al ⁽⁸⁾ , Fernandez Llamas ⁽⁶⁾ y Martinez et al ⁽⁷⁾ no han establecido relación entre hipertensión y polimorfismo M235T de angiotensinógeno.

En este estudio, el porcentaje de pacientes portadores del alelo T fue superior en aquellos sin historia de cardiopatía isquémica previa a la realización de angioplastia coronaria con stent (89% frente 62% , $p=0.02$). No hemos encontrado en la literatura datos a favor o en contra de esta asociación que pensamos puede denotar un menor perfil de riesgo en la población portadora del alelo T.

Algunos trabajos han definido los alelos E2 y E4 de apo E como factores independientes de riesgo de enfermedad coronaria y predictores de desarrollo de aterosclerosis. El alelo E4 se ha correlacionado con hiperlipoproteinemia tipo IV ⁽²⁴⁻²⁵⁾ , hipercolesterolemia ⁽²⁶⁻²⁹⁾ y niveles de colesterol en limite superior en pacientes normolipémicos ⁽³⁰⁻³¹⁾ .En el trabajo de Dzimiri et al ⁽¹¹⁾ realizado en un total de 456 sujetos sólo el alelo E4 estaba aumentado en pacientes con enfermedad coronaria en comparación con el grupo control. La historia de angina y diabetes aparecieron fuertemente asociadas con el alelo E2. Éste también se relacionó con hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

En nuestro estudio los pacientes con cardiopatía isquémica previa eran con mayor frecuencia portadores del alelo E2 o E4, 62.2% frente a 53% en pacientes sin cardiopatía isquémica previa conocida, $p=0.04$. No hemos encontrado sin embargo relación con otros factores de riesgo.

RELACION ENTRE CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS Y REESTENOSIS.

En el presente trabajo los dos grupos de pacientes con y sin reestenosis son similares en cuanto a características de las lesiones y localización lo cual hace que sean homogéneos. Igual que en los estudios clásicos BENESTENT Y STRESS sobre reestenosis intraestent frente a angioplastia convencional, la tasa de reestenosis era mayor en vasos de menos de 3 mm de diámetro, $p=0.014$.

La extensión de la enfermedad coronaria no tenía relación con el desarrollo posterior de reestenosis ni con los distintos polimorfismos valorados.

RELACION ENTRE POLIMORFISMOS Y REESTENOSIS.

- **Polimorfismo I/D del gen de la ECA.**

De los tres polimorfismos incluidos en este trabajo, es sin duda el polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina el que más extensamente ha sido evaluado en la literatura en el contexto de enfermedad cardiovascular y reestenosis.

Numerosos estudios clínicos han evaluado su impacto en pacientes tras angioplastia coronaria con resultados contradictorios. La mayoría de estos estudios se refieren a angioplastia con balón. Revisando la literatura y los meta-análisis publicados hemos encontrado varios estudios acerca del genotipo I/D y la reestenosis tras angioplastia con stent. El primero de ellos fue publicado por Amant et al en 1997⁽³²⁾. Incluyó de forma prospectiva 146 pacientes con seguimiento angiográfico a los 6 meses. La pérdida tardía en el seguimiento estaba significativamente relacionada con el número de alelos D presentes (DD 0.89 ± 0.61 mm, I/D 0.60 ± 0.52 mm, I/I 0.40 ± 0.53 mm; $p<0.0001$). El riesgo relativo de reestenosis era de 2.00 por el número de alelos D presentes (intervalo de confianza del 95% de 1.03-3.88, $p<0.4$).

En el estudio de Ribichini et al ⁽³³⁾ (1998) se incluyeron 176 pacientes con una tasa de reestenosis del 19.9%. Los niveles plasmáticos de enzima convertidora de angiotensina eran superiores significativamente en homocigotos para el alelo D. La

pérdida tardía y la tasa de reestenosis era significativamente mayor en portadores del alelo D (33.9% en homocigotos D/D frente a 2.9% en homocigotos I/I, $p<0.001$).

Gürlek et al ⁽³⁴⁾ en su trabajo realizado en una población de 158 pacientes describen una asociación entre reestenosis intraestent y genotipo D/D (41% vs 13 % en I/I, $p=0.025$), sobre todo en reestenosis difusa.

Otros trabajos realizados en población asiática como los de Qu et al ⁽³⁵⁾ en China o Ryu et al ⁽³⁶⁾ en Corea realizados en una población de 128 y 238 pacientes respectivamente también han encontrado esta asociación positiva entre genotipo D/D y reestenosis intraestent.

Sin embargo el estudio más extenso en cuanto a número de pacientes incluidos es el publicado por Koch et al ⁽³⁷⁾ con 1850 pacientes. El seguimiento angiográfico se realizó a los 6 meses en el 84% de los casos. Como objetivo secundario se valoró la incidencia de eventos a un año. La tasa de reestenosis fue muy semejante en los tres genotipos (32.8 % en genotipo I/I, 34% en genotipo I/D y 31.2% en genotipo D/D, $p=0.62$). La supervivencia libre de eventos a un año fue de 77.7% en pacientes con genotipo I/I, 75.2% en pacientes con genotipo I/D y 75.5% en genotipo D/D, $p=0.54$.

En nuestro caso no hemos encontrado ninguna relación entre polimorfismo I/D y reestenosis intraestent (52.4% para homocigotos D frente a 45.5% para homocigotos I, $p=0.5$).

- **Polimorfismo M235T del gen del AGT.**

Son menos frecuentes los estudios acerca de reestenosis y polimorfismo M235T.

En el estudio de Volzke et al ⁽¹⁰⁾ se incluyeron 511 pacientes sometidos a angioplastia con balón. La colocación de stent fue criterio de exclusión. En este estudio se describe al alelo T como factor independiente de riesgo de reestenosis. También se incluía la valoración de otros polimorfismos como I/D del gen de la ECA, T174M del angiotensinógeno y A1166C del receptor tipo I de angiotensina II, los cuales no presentaron ninguna relación con reestenosis. Un estudio posterior del mismo grupo de pacientes, esta vez incluyendo aquellos que habían presentado reestenosis encontró igualmente una asociación significativa entre el alelo T y reestenosis recurrente. Sólo en un 16% de estos pacientes se implantó un stent coronario ⁽³⁸⁾.

Existen dos trabajos que incluyen pacientes a los que se les ha realizado angioplastia con stent, ambos publicados en el año 2002. El estudio de Toyofyuku et al ⁽³⁹⁾ realizado sobre población japonesa incluye 204 pacientes. No en todos los casos se utilizó stent, sólo en 134 de las 241 lesiones revascularizadas. El objetivo del estudio además de la relación entre varios polimorfismos del sistema renina angiotensina aldosterona y la reestenosis era el papel del tratamiento con quinapril en este grupo de pacientes. No existía en este trabajo relación entre el polimorfismo M235T y la reestenosis postangioplastia. Sin embargo, en pacientes con stent homocigotos para el alelo T había un efecto beneficioso del tratamiento con quinapril en el diámetro luminal mínimo (DLM en el seguimiento 1.57 ± 0.11 mm en grupo control y 1.85 ± 0.10 en el grupo de quinapril, $p=0.033$) y pérdida tardía en el seguimiento (1.35 ± 0.10 mm en grupo control frente a 0.95 ± 0.10 en grupo de tratamiento, $p=0.07$). En nuestro caso el número total de pacientes que tomaban IECA era muy bajo, sólo 8 de los 74 pacientes. No había diferencias en cuanto a reestenosis y dado el escaso numero de sujetos no pudimos valorar la posible influencia de este tratamiento en relación con la homocigosidad para el alelo T.

El otro estudio fue publicado por Ryu y colaboradores ⁽³⁶⁾ de la universidad de Corea e incluyó exclusivamente pacientes con stent. Fueron 238 pacientes y se analizaron además los genotipos del gen de la ECA (I/D) y CYP11B2-344 C/T. En este estudio la diabetes mellitus apareció con más frecuencia en el grupo de reestenosis. El análisis cuantitativo digital reveló un mayor riesgo de reestenosis en lesiones de mayor longitud y una relación inversamente proporcional con el diámetro luminal mínimo post-stent y el diámetro de referencia. No encontraron relación entre reestenosis y ninguno de los polimorfismos estudiados, si bien definiendo reestenosis como $DLM < 2\text{mm}$ en el seguimiento, ésta era significativamente superior en homocigotos D/D. Aún con esta definición no encontraron relación con el polimorfismo M235T.

Ninguno de los estudios anteriores han encontrado por tanto una relación entre genotipo de M235T y reestenosis intraestent.

En nuestro trabajo, los pacientes homocigotos para el alelo T presentaban menor incidencia de pérdida tardía en el análisis cuantitativo 0.7 ± 0.50 mm, mientras que en los homocigotos M/M es de 1.49 ± 1.21 mm aunque la diferencia no llega a alcanzar significación estadística ($p=0.07$). Esto puede deberse al tamaño muestral valorado por QCA , realizado sólo en la mitad de los casos. El

porcentaje de estenosis en el seguimiento fue significativamente menor en paciente homocigotos T/T (32.2 % \pm 16.9% vs 64.29% \pm 30.97% en homocigotos M/M, $p=0.02$). En el total de sujetos incluidos los homocigotos T presentaban significativamente menor tasa de reestenosis (34.3% en homocigotos T/T frente a 53% en homocigotos M/M, $p=0.04$) .

Este resultado en apariencia contradictorio puede deberse a varios motivos. En primer lugar un pequeño tamaño muestral con el consiguiente aumento en la probabilidad de error tipo β . En segundo lugar puede que en realidad el mecanismo por el cual el genotipo M235T influye en la aparición de reestenosis sea más complejo y no dependa únicamente de una mayor producción de angiotensinógeno. En este sentido hubiese sido de utilidad determinar en nuestro estudio los niveles de angiotensinógeno y comprobar su relación con los distintos genotipos y la reestenosis. Otro posible factor que podría influir en el resultado es la mayor frecuencia del genotipo T/T en la muestra completa en comparación con la frecuencia observada en otros estudios publicados.

- **Polimorfismo de apo E.**

Han sido publicados unos pocos trabajos que intentan estudiar la relación entre el polimorfismo de apo E y la reestenosis tras angioplastia coronaria. Ninguno de ellos se refiere expresamente a reestenosis intraestent.

En el estudio de van Bockxmeer et al ⁽⁴⁰⁾ se incluyeron 195 pacientes sometidos a angioplastia coronaria con balón y seguimiento angiográfico a los 6 meses. Se definió reestenosis como estenosis mayor del 50% con pérdida de más del 50% de la ganancia aguda. Se evaluó el papel del alelo E4 en la reestenosis. La frecuencia de apo E4 fue superior en pacientes con reestenosis (0.20 vs 0.10, $p<0.01$), debido a un exceso de pacientes homocigotos E4 en el grupo de reestenosis (5 de 59 vs 1 de 91, $p<0.04$). No existía sin embargo relación entre genotipo E y los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas. Paradójicamente, en pacientes con reestenosis los niveles de colesterol LDL eran significativamente más bajos y los niveles de HDL colesterol más altos. Estos mismos autores publicaron otro trabajo ⁽⁴¹⁾ en una serie de 207 pacientes en el que se valoraba la relación entre los polimorfismos I/D de la ECA y de apoE con reestenosis tras angioplastia con balón. No encontraron relación entre genotipo de la ECA y reestenosis. Sin embargo observaron una

interrelación de éste con el genotipo de apo E, de forma que la combinación de alelo D y alelo E4 aumentaba 16 veces el riesgo de reestenosis ($p<0.2$).

Contrariamente al anterior se encuentran los resultados publicados por Samani et al en 1996 ⁽⁴²⁾ sobre una población de 231 pacientes con diseño y objetivos similares a los empleados en el trabajo de van Bockxmeer mencionado anteriormente. La incidencia de reestenosis era similar en pacientes portadores del alelo E4 (18.4% vs 15.6%, $p=0.42$) u homocigotos E4 (2/106 vs 5/125, $p=0.30$) que en el resto de la población de estudio. Tampoco encontraron asociación alguna o efecto sinérgico entre genotipo apo E y del gen de la ECA (tasa de reestenosis en portadores E4 y D del 50.9% vs 56.2%, $p=0.71$).

Otros estudios publicados como los de Damaraju et al ⁽⁴³⁾ en una población de 206 pacientes y Flork et al ⁽⁴⁴⁾ en mujeres no han demostrado influencia del genotipo apo E en la reestenosis postangioplastia.

En nuestro trabajo analizamos la frecuencia del alelo E2 además de la frecuencia del alelo E4 en relación con reestenosis sin que halláramos diferencias significativas. La frecuencia de alelo E4 fue de 7/46 vs 6/43 en lesiones con y sin reestenosis respectivamente. La frecuencia del alelo E2 o E4 fue de 45.6% en pacientes con reestenosis frente a 65.1% en pacientes sin reestenosis, $p=0.9$.

En cuanto a la influencia de ambos polimorfismos apoE y del gen de la ECA tampoco hemos encontrado un aumento en la frecuencia de reestenosis en pacientes portadores de alelo E4 y alelo D (6/46 en el grupo de reestenosis frente a 5/43 en el grupo sin reestenosis).

TRATAMIENTO Y REESTENOSIS.

Salvo para el tratamiento antiagregante no hemos encontrado diferencias entre los pacientes con y sin reestenosis. Las diferencias encontradas en este sentido en cuanto a mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con clopidogrel en el grupo de reestenosis tienen un valor limitado y hay que interpretarlas cuidadosamente ya que éste no es un estudio randomizado que compara dos brazos de tratamiento sino que son datos observacionales. De hecho el porcentaje de pacientes en tratamiento con clopidogrel era sólo del 22%.

En cuanto al tratamiento con inhibidores de la ECA o hipolipemiantes ninguno ha demostrado influencia sobre la aparición de reestenosis en la población en general. Dado el escaso número de pacientes con estos tratamientos (sólo 8 pacientes de

los 74 tomaban IECAs y 28 hipolipemiantes) y las múltiples combinaciones posibles no se ha podido estudiar un posible efecto de la medicación en relación con los distintos genotipos.

CONCLUSIONES

1.- La distribución de genotipos del gen de la enzima convertora de angiotensina y apo E difiere entre pacientes con y sin enfermedad coronaria. En pacientes con enfermedad coronaria es más frecuente el genotipo homocigoto D (47,2 % vs 16,6%) mientras que en los sujetos con coronarias normales el genotipo I/I es significativamente más numeroso (41.6% vs 13.5% , $p= 0,03$). En cuanto a apo E, el 56.8% de pacientes con enfermedad coronaria son portadores E2 o E4 frente al 33.4% de pacientes con coronarias normales ($p=ns$). La distribución de genotipos de angiotensinógeno es similar en ambos grupos de pacientes.

2.- No hemos encontrado relación entre factores de riesgo cardiovascular y los distintos polimorfismos evaluados. Sí existen diferencias en cuanto al antecedente de cardiopatía isquémica previa a la revascularización y los genotipos de angiotensinógeno y apo E, siendo ésta menos frecuente en portadores del alelo T y más frecuente en portadores de alelos E2 o E4.

3.-Los distintos factores de riesgo no parecen tener clara influencia sobre la aparición de reestenosis salvo una ligera tendencia a mayor reestenosis en pacientes diabéticos.

4.-Las características angiográficas de las lesiones, localización, indicación de stent, número total de lesiones, flujo TIMI, etc son similares en los grupos con y sin reestenosis.

5.- No existe relación entre la extensión de la enfermedad coronaria y los distintos polimorfismos.

6.-La longitud del segmento estentado no ha influenciado en el desarrollo de reestenosis y sí el diámetro del stent, teniendo mayor tasa de reestenosis aquellos con diámetro inferior a 3 mm.

7.-El polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina y el polimorfismo de apoE o la combinación de ambos no guardan relación con la aparición de reestenosis.

8.-Los pacientes homocigotos para el alelo T del polimorfismo M235T del angiotensinógeno presentan menor pérdida tardía, menor porcentaje de estenosis y menor tasa de reestenosis en el seguimiento angiográfico que los pacientes heterocigotos M/T y significativamente menor que los homocigotos M/M.

9.- No hemos encontrado diferencias en cuanto al tratamiento con IECAS y reestenosis tras angioplastia con stent.

10.- El tratamiento hipolipemiante fue similar en pacientes con y sin reestenosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
2. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Krasheker N et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 1989;17:2503-2516.
3. Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S. Primary structure of human preangiotensinogen deduced from cloned cDNA sequence. *Biochemistry* 1984;23:3603-3609.
4. Schmidt S, Van Hooft IMS, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch hypertension and offspring study. *J Hypertens* 1993;11:345-348.
5. Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens* 1994;12:955-957.
6. Fernández –Llana P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53:1743-1747.
7. Martínez E, Puras A, Sanchis C, Carrión L, Fernández JA, Escribano J et al. Genética de la hipertensión en una población española. Resultados de un estudio epidemiológico poblacional con un diseño caso-control. *Hipertensión* 1998;15:150-151.
8. Pamies E, Palmero C, García Lozano R, Stiefel P, Miranda ML, Martín Sanz V, Villar J et al. Influencia de los polimorfismos M235T del angiotensinogeno e I/D

de la enzima conversiva de angiotensina sobre la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. Med Clin 1999; 113: 164-168.

9. Fernández –Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphism in essential hypertension. Relation with target organ damage. Am J Hypertens 1998; 11: 439-444.
10. Völzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene M235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical Science 2000; 99:19-25.
11. Dzimir N, Meyer B, Hussain S, Basco C, Afrane B, Halees Z. Relevance of apolipoprotein E polymorphism for coronary artery disease in the Saudi population. Arch Pathol Lab Med. 1999; 123:1241-1245.
12. Fornage M, Amos CI, Jardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. Circulation 1998 ;97: 1773-1776.
13. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao WS, Ordovás JM, Schaefer EJ. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham heart study. Circulation 1998;97:1776-1779.
14. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I- converting enzyme gene with essential hypertension. Biochem Biophys Res Commun. 1992; 184:9-15.
15. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambous JP et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature. 1992; 359:641-644.

16. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods K. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin –converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:708-712.
17. Haber E. Angiotensin-converting enzyme and lipoprotein (a) as risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1888-1890.
18. Badenhop R, Wang X, Wilken D. Angiotensin converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation* 1995;91:1655-1658.
19. Jeunemaitre X, Lifton RO, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992;1:72-75.
20. Harrap SB, Davidson HR, Connor KM, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, Foy CJ, Watt GC. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993;21:455-460.
21. Higashimori K, Zhao Y, Higaki J, Kamitani A, Katsuya T, Nakura J, Miki T, Mikami H, Ogihara T. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;191:393-404.
22. Winkelman BR, Russ AP, Nauck M, Klein B, Bohm BO, Maier V et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J* 1999; 137:698-705.
23. Brand E, Chatelain N, Paillard F, Tiret L, Visvikis S, Lathrop M et al. Detection of putative functional angiotensinogen (AGT) gene variants controlling plasma AGT levels by combined segregation-linkage analysis. *Eur J Hum Genet* 2002 ; 10: 715-723.

24. Havel, RJ. Familial dysbetalipoproteinemia: new aspects of pathogenesis and diagnosis. *Med Clin North Am.* 1982;66:441-454.
25. Chiselli G, Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Brewer HB . Phenotype study of apolipoprotein E isoforms in hyperlipoproteic patients. *Lancet* 1982; 2:405-407.
26. Eto M, Watanabe K, Ishii K,. Apolipoprotein E alleles and hyperlipoproteinemia in Japan. *Clin Genet.* 1988;34:246-251.
27. Xhignessen M, Lussier-Cacan S, Sing CF, Kessling AM, Davignon J. Influences of common variants of apolipoprotein E on measures of lipid metabolism in a sample selected for health. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1100-1110.
28. Eto M, Watanabe K, Iwashima Y et al. Increased frequency of apolipoprotein E4 allele in type II diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetes* 1987;36:1301-1306.
29. Eto M, Watanabe K, Chonan N , Ishii K. Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atherosclerosis* 1988;72:123-128.
30. Sing CF, Davignon J, Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet.* 1985;37:268-285.
31. Eto M, Watanabe K, Ishii K. reciprocal effects of apolipoprotein E alleles (E2 and E4) on plasma lipid levels in normolipidemic subjects. *Clin Genet* 1986;29:477-484.
32. Amant C, Bauters C, Bodart JC, Lablanche JM, Grollier G, Danchin N. *D* allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997;96:56-60.
33. Ribichini F, Steffenino G, DelaValle A, Matullo G, Colajanni E et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998;97:147-154.

34. Gürlek A, Güleç S, Karabulut H, Bokesoy I, Tutar E, Pamir G et al. Relation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and restenosis after coronary stenting. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:403-407.
35. Qu X, Zhao J, Liu P, Song L, Zhao K, Liu H, Huang Y. Relationship between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and in-stent restenosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82 (7):474-476.
36. Ryu SK, Cho EY, Park HY, Im EK, Jang YS, Shin GJ, Shim WH, Cho SY. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis. *Yonsei Med J* 2002;43(4):461-472.
37. Koch W, Kastrati A, Mehilli J, Böttiger C, von Beckerath N, Schömig A. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2000;102:197-202.
38. Hertwig S, Volzke H, Robinson DM, Motz W, Rettig R. Angiotensinogen M235T gene polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angiography. *Clin Sci* 2002;103:101-106.
39. Toyofyuku M, Imazu M, Sumii K, Yamamoto H, Hayashi Y, Hiyama K, Kohno N. Influence of angiotensinogen M235T gene polymorphism and an angiotensin converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous coronary intervention.
40. Van Bockxmeer F, Mamotte C, Gibbons F, Taylor R. Apolipoprotein E4 homozygosity- a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202.

41. Van Bockxmeer F, Mamotte C, Gibbons F, Burke V, Taylor R. Angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genotypes and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;92:2066-2071.
42. Samani NJ, Martin D, Brack M, Cullen J, Wallis R, Lodwick D et al. Apolipoprotein E polymorphism does not predict risk of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1996 ;125:209-216.
43. Damaraju S, Yu QT, Safavi F, Marian A. Apolipoprotein E4 is not a genetic risk factor for coronary artery disease or restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;75:1181-1183.
44. Flork L, Jouanel P, Lusson JR, Leaute S, Dauphin C, Motreff P. Influence des allèles de l'apolipoprotéine E sur la resténose après angioplastie coronaire chez la femme. *Arch Mal Coeur* 1998;91:1475-1479.

D. SARA MARIA BALLESTEROS PRADAS

Polimorfismo genético y reestructuración coronaria
en pacientes con cardiopatía isquémica tratados
mediante angioplastia coronaria con implante de stent
SOBRESALIENTE CUM LAUDE

POR UNANIMIDAD

15

Diciembre

2006

El Vicerrector

El Presidente,

El Secretario.

El Doctorado.